

Série A, n° 3158

N° D'ORDRE : 4030

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

EUPHROSYNE TRIANTAPHYLLIDIS

1^{re} THÈSE. — Métabolisme de l'iode et hétérogénéité fonctionnelle de la glande thyroïde.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 23 mai 1957 devant la Commission d'examen.

M. LAUGIER...	<i>Président.</i>
M ^{lle} LEBRETON...	} <i>Examineurs.</i>
MM. LEDERER...	
BUGNARD...	

PARIS

IMPRIMERIE NATIONALE

1958



THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

EUPHROSYNE TRIANTAPHYLLIDIS

1^{re} THÈSE. — Métabolisme de l'iode et hétérogénéité fonctionnelle de la glande thyroïde.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 23 mai 1958 devant la Commission d'examen.

M. LAUGIER... *Président.*

M^{lle} LEBRETON..

MM. LEDERER... } *Examineurs.*

BUGNARD ..

PARIS

IMPRIMERIE NATIONALE

1958





Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

PROFESSEURS

Doyen..... M. J. PÉRÈS

G. JULIA	T Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	FROMAGEOT.....	T Chimie biologique.
E. DARMOIS.....	T Enseignement de Physique.	LAPORTE	T Physique générale et Radio-activité.
FOCH	T Mécanique physique et expérimentale.	JANET.....	T Mécanique analytique et Mécanique céleste.
PAUTHENIER.....	T Électrotechnique générale.	PETIT.....	T Biologie maritime.
DE BROGLIE	T Théories physiques.	QUENEY.....	T Météorologie et dynamique atmosphérique.
PRENANT	T Anatomie et Histologie comparées.	GALLIEN	T Embryologie.
GARNIER.....	T Géométrie supérieure.	EICHHORN	T Biologie végétale (P. C. B.).
PÉRÈS	T Mécanique des fluides et applications.	DE CUGNAC	T Biologie végétale (P. C. B.).
LAUGIER.....	T Physiologie générale.	M ^{lle} CAUCHOIS.....	T Chimie-Physique.
M. CURIE.....	T Physique (P. C. B.).	THELLIER.....	T Physique du globe.
BARRADÉ.....	T Géologie structurale et géologie appliquée.	L'HÉRITIER.....	T Génétique.
G. DARMOIS.....	T Calcul des probabilités et Physique mathématique.	GRIVET.....	T Radioélectricité.
Jacques BOURCART ..	T Géographie physique et Géologie dynamique.	PONCIN.....	T Mécanique des fluides.
PLANTEFOL	T Botanique.	THIRY.....	T Mécanique appliquée.
GRASSÉ.....	T Évolution des êtres organisés.	DUBREIL.....	T Arithmétique et théorie des nombres.
PRÉVOST.....	T Chimie organique.	QUELET	T Chimie organique.
BOULIGAND	T Application de l'analyse à la Géométrie.	CAGNIARD.....	T Géophysique appliquée.
CHAUDRON	T Chimie appliquée.	CHAMPETIER.....	T Chimie macromoléculaire.
WYART.....	T Minéralogie.	CUVILLIER.....	T Géologie structurale et Géologie appliquée.
TEISSIER	T Zoologie.	JUNG.....	T Pétrographie.
MANGENOT.....	T Biologie végétale.	THILLAT	T Microscopie et diffraction électronique.
P. AUGER.....	T Physique quantique et relativité.	WIEMANN.....	T Chimie organique et structurale.
MONNIER.....	T Physiologie des fonctions.	JACQUINOT.....	T Spectroscopie et physique céleste.
PIVETEAU.....	T Géologie.	VASSY.....	Physique de l'atmosphère.
ROCARD	T Physique (E. N. S.).	DESTOUCHES.....	Théories physiques.
H. CARTAN	T Mathématiques (E. N. S.).	M. PRUVOST.....	T Géologie.
LAFFITE.....	T Chimie générale.	AMIEL.....	T Chimie (P. C. B.).
FAVARD	T Mécanique générale.	HOCART.....	T Minéralogie.
COULOMB	T Physique du globe.	J.-P. MATHIEU.....	T Physique (P. C. B.).
M ^{lle} COUSIN.....	T Biologie animale (P. C. B.).	COUTEAUX.....	T Biologie animale (P. C. B.).
CHRÉTIEN.....	T Chimie minérale.	MAY.....	T Biologie animale (P. C. B.).
P. DRACH	T Zoologie.	CHOQUET.....	T Calcul différentiel et intégral.
KASTLER	T Physique.	FELDMANN.....	Biologie (P. C. B.).
EPHRUSSI.....	T Génétique.	GUINIER.....	T Physique (P. C. B.).
WURMSER.....	T Biologie physico-chimique.	JOST.....	T Biologie (P. C. B.).
RIVIÈRE	T Géologie (S. P. C. N.).	PORTET.....	T Calcul des probabilités.
GAUTHERET.....	T Biologie végétale (P. C. B.).	SCHWARTZ	T Méthode mathématique de la Physique.
LUCAS	T Recherches physiques.	CHOUARD	T Physiologie végétale.
A. THOMAS.....	T Biologie cellulaire.	MALAVARD	T Aviation.
ARNULF	T Optique appliquée.	BRELOT	T Calcul différentiel.
M. MORAND.....	T Physique.	NORMANT	T Chimie (P. C. B.).
SOLEILLET.....	T Physique.	BÉNARD.....	T Chimie (P. C. B.).
FORTIER.....	T Mécanique expérimentale des fluides.	BUVAT	T Botanique (E. N. S.).
DANJON	T Astronomie.	DUGUÉ.....	T Statistiques mathématiques.
		GÉLOSO.....	T Chimie (S. P. C. N.).

SOULAIRAC	T Psychophysiologie.	LENNUIER.....	Physique (P. C. B.).
ULRICH.....	T Physiologie végétale.	RIZET	Génétique.
MARÉCHAL	T Optique théorique et appliquée.	M ^{me} TONNELAT.....	Théories physiques.
KIRRMANN.....	T Théories chimiques.	DIXMIER	Mathématiques (M. P. C.).
CHADEFAUD.....	Botanique.	SOUGHAY	Chimie (P. C. B.).
DESTRIAU	T Physique (M. C. P.).	AIGRAIN	Physique (P. C. B.).
M ^{lle} LE BRETON.....	Physiologie générale.	BRUSSET	Chimie (P. C. B.).
SALEM.....	T Mathématiques générales.	LÉVY (M.).....	Physique théorique.
LELONG	T Mathématiques générales.	LENORMANT	Physiologie.
DEVILLERS.....	Anatomie et histologie comparées.	M ^{me} CHAIX.....	Chimie biologique.
EHRESMANN	T Topologie algébrique.	M ^{me} HUREL-PY.....	Biologie végétale (P. C. B.).
FRANÇON	Physique (M. C. P.).	PIAUX.....	Chimie (P. C. B.).
GLANGEAUD	T Géographie physique et géologie dynamique.	BRUN	Mécanique expérimentale des fluides.
GODEMENT.....	T Mathématiques (M. P. C.).	LEDERER	Chimie biologique.
PISOT.....	T Calcul des probabilités.	M ^{me} DUBREIL	Mathématiques.
ROCH (E.).....	Géologie.	M ^{me} LELONG.....	Mathématiques (E. N. S.).
SCHATZMANN	Astrophysique.	BELLAIR	Géologie (S. P. C. N.).
TERMIER.....	T Paléontologie stratigraphique.	COTTE.....	T Physique (M. P. C.).
ZAMANSKY.....	T Mathématiques générales.	J. E. DUBOIS.....	Chimie (M. P. C.).
JOLIOT.....	T Physique nucléaire et radioactivité.	LAMOTTE.....	Zoologie.
		LE ROLLAND.....	Mécanique des fluides.
		MICHEL	Chimie (P. C. B.).

Secrétaire général..... CH. MONIER

HÉTÉROGÉNÉITÉ FONCTIONNELLE DE LA GLANDE THYROÏDE

I. SÉCRÉTION DE L'IODE ET HÉTÉROGÉNÉITÉ FONCTIONNELLE DE LA GLANDE

par

E. TRIANTAPHYLLIDIS

Laboratoire de Physique des Rayons X

(Mémoire reçu le 30 avril 1958)

INTRODUCTION

Le métabolisme de l'iode est lié au fonctionnement thyroïdien : la concentration en iode de la glande est 10 à 20'000 fois supérieure à celle du sérum et des autres tissus, et c'est dans la thyroïde que l'iode est incorporé aux substances organiques pour aboutir à la synthèse des hormones thyroïdiennes.

Si le métabolisme de l'iode dépend entièrement du fonctionnement de la thyroïde, la fonction des cellules thyroïdiennes ne s'identifie pas à l'élaboration des hormones iodées.

Dans certains cas extrêmes, on a pu mettre en évidence un état d'hyperfonctionnement cellulaire, caractérisé par l'image histologique de la glande, n'incluant pas la production d'hormones.

La définition de l'état physiologique normal n'est pas exempte de problèmes : en particulier, on n'a pas défini avec la rigueur nécessaire le rapport entre le fonctionnement thyroïdien et le métabolisme de l'iode. Nous pensons, quant à nous, qu'une étude quantitative du métabolisme qui tient compte de l'hétérogénéité tissulaire de la glande peut avancer nos connaissances dans ce domaine.

Il est de fait que les méthodes de recherche à l'aide de l'iode radio-actif ont fait faire des progrès remarquables aux travaux que nous pouvons appeler qualitatifs, c'est-à-dire les travaux qui étudient les modalités de transformation de l'iode dans les différentes étapes de son métabolisme.

Par contre, les travaux que nous appellerons quantitatifs, c'est-à-dire ceux qui mesurent les quantités exactes d'iode intervenant à chaque étape métabolique, sont encore relativement peu nombreux.

Certains d'entre eux, d'un intérêt incontestable, ont été utilisés comme point de départ de calculs qui, eux, sont beaucoup plus sujets à caution, soit parce qu'ils incluent l'hypothèse difficilement défendable de l'homogénéité fonctionnelle, soit parce qu'ils supposent comme résolu le problème du mécanisme des régulations interglandulaires.

En guise d'introduction, nous ferons rapidement le point des connaissances acquises à ce jour sur les aspects quantitatifs du métabolisme de l'iode. Nous rappellerons ensuite, brièvement, les travaux d'histologie se rapportant à l'hétérogénéité tissulaire. Les expériences que nous décrivons mettent en évidence l'hétérogénéité fonctionnelle de la glande thyroïde. Elles nous amènent à proposer des corrections importantes aux chiffres avancés jusqu'à présent relatifs à la sécrétion thyroïdienne. Subséquemment, des considérations méthodologiques nous conduiront à mieux définir les conditions expérimentales dans lesquelles les isotopes peuvent être utilisés avec succès dans les études quantitatives.

A. Les travaux quantitatifs

1° APPORT ALIMENTAIRE D'IODE ET FONCTIONNEMENT THYROÏDIEN

Avant l'utilisation de l'iode radio-actif comme traceur, les travaux quantitatifs manquaient de rigueur et de précision. On avait décrit des variations du fonctionnement thyroïdien sous l'effet des variations de l'apport alimentaire d'iode. Un régime carencé en iode provoque l'hyperphasie thyroïdienne, puis le crétinisme (15, 97), un apport excessif d'iode dans l'alimentation met la thyroïde au repos (64, 26, 32).

On ne peut parler de travaux quantitatifs au sens strict du terme qu'à partir du moment où l'utilisation du traceur et du microdosage d'iode par méthode catalytique a permis des mesures précises.

Un certain nombre de travaux, sur le rat, constatent des variations du pourcentage de traceur fixé par la glande lors des variations de la dose d'iode stable utilisé comme entraîneur (85, 95). LELOUP et LACHIVER mesurent les proportions d'iodotyrosines et d'iodothyronines formées par la thyroïde du rat soumis à des régimes dont la concentration en iode varie (52, 57).

STANBURY et coll. constatent, chez l'homme habitant les régions goitrigènes d'Argentine, une relation exponentielle entre la quantité d'iode quotidiennement ingérée et le pourcentage d'iode radio-actif fixé (80).

Ces travaux, dont nous nous plaisons à souligner la rigueur, font apparaître l'importance de l'apport alimentaire d'iode, lorsqu'il s'agit de la vitesse d'entrée du traceur dans la thyroïde. Dans les cas extrêmes, l'apport alimentaire variant de 1 à 2 000 (57) se traduit aussi par une variation de la vitesse de sortie thyroïdienne de l'iode. Par contre, lorsque les variations d'iode alimentaire sont d'une amplitude moindre, la vitesse de sortie reste pratiquement invariable, malgré des fluctuations de 1 à 10 de la vitesse

d'entrée (2, 82, 90, 99). Les pourcentages d'iode radio-actif fixé varient de 7 à 75 p. 100 tandis que la sécrétion du traceur est caractérisée par une période allant de 2,5 à 3,5 jours. Nous avons montré que la vitesse de sortie n'est pas affectée, non plus, par des variations de la concentration intrathyroïdienne d'iode allant de 1 à 6 (92). Nous signalons dès maintenant ce problème, parce qu'il met en garde contre certaines simplifications conduisant à des approximations dans les calculs.

2° PREMIÈRES ESTIMATIONS QUANTITATIVES DE LA SÉCRÉTION THYROÏDIENNE

Certains auteurs calculent, en effet, l'iode hormonal sécrété à partir de la concentration de l'iode stable thyroïdien et de la vitesse de sécrétion de l'iode radio-actif.

Ainsi ALBERT (2) calcule la sécrétion d'iode chez le rat de 200 g à partir d'un contenu en iode thyroïdien de 9 μg et d'une vitesse de sortie d'iode radio-actif caractérisée par une période de 3 jours; soit une sécrétion de 23 p. 100 de l'iode thyroïdien par jour : sécrétion quotidienne 2 μg environ.

BROWN-GRANT et GIBSON (13) constatent, chez le lapin de 2 kg, un contenu en iode thyroïdien de 120 μg et une demi-vie de 10 jours pour l'iode radio-actif : ils en déduisent que la sécrétion quotidienne porte sur 10 μg environ.

D'autres auteurs, RIGGS (73), BERSON et YALOW (9) calculent le contenu en iode stable thyroïdien chez l'homme à partir des activités spécifiques de l'iode plasmatique et de la vitesse de sécrétion thyroïdienne de l'iode radio-actif : les chiffres auxquels ils aboutissent, de 2 à 10 mg pour une thyroïde humaine, apparaissent comme sensiblement au-dessous de la réalité si on les confronte avec les résultats des dosages d'iode thyroïdien de BRAASCH et coll. (12) qui sont de l'ordre de 20 mg pour une thyroïde.

Ces travaux représentent une première tentative d'estimation de la quantité de l'hormone sécrétée. Malgré l'intérêt certain des calculs utilisés, ils reposent sur une simplification qu'on pourrait appeler statistique, due à l'hypothèse, non démontrée, de l'homogénéité thyroïdienne.

Or, l'hétérogénéité de la glande est une donnée dont il est difficile de faire abstraction. Il devenait nécessaire d'établir, expérimentalement, la manière dont il faut en tenir compte lorsqu'on s'efforce d'établir par le calcul la quantité globale d'hormone sécrétée. NADLER, LEBLOND et BOGOROCH ont senti ce problème (45, 66, 67, 68). Mais au lieu de chercher l'équivalence fonctionnelle de l'hétérogénéité tissulaire, dont ils s'efforcent de tenir compte, ils se limitent à constater des vitesses de métabolisme de l'iode différentes pour les vésicules de tailles différentes et à extrapoler, d'une manière mécanique, de l'hétérogénéité morphologique à l'hétérogénéité fonctionnelle. Aussi, ne tiennent-ils compte, dans leur calcul statistique que des vésicules fonctionnant au-dessus d'un niveau arbitrairement choisi.

Nos expériences suggèrent, tout au contraire, qu'à l'hétérogénéité morphologique s'ajoute une inégalité fonctionnelle des cellules des différentes vésicules.

3° MESURE DE LA SÉCRÉTION THYROÏDIENNE PAR DES MÉTHODES INDIRECTES

Certains auteurs ont cherché à mesurer la sécrétion thyroïdienne en établissant la dose de thyroxine nécessaire à l'inhibition de la glande.

PERRY (69) injecte de l'iode radio-actif au rat et, par injection de doses croissantes de thyroxine, recherche la quantité d'hormone injectée qui empêche complètement la sécrétion du traceur. Il croit pouvoir admettre une équivalence entre cette dose et la quantité d'hormone sécrétée, soit 5 μg d'iode par jour pour le rat de 80 g. Ces chiffres sont de quatre à cinq fois supérieurs à ceux d'ALBERT ou de NADLER et LEBLOND.

On peut objecter à cette technique le fait d'assimiler l'inhibition obtenue par un effet direct de la thyroxine sur la thyroïde à la régulation physiologique de la sécrétion thyroïdienne, alors que de nombreux travaux ont démontré que celle-ci se fait par l'intermédiaire de la sécrétion de thyroïdostimuline hypophysaire (1, 3, 6, 11, 14, 16 à 18, 36, 41, 43, 46, 47, 49, 50, 54, 55, 56, 59, 63, 72, 77, 79, 96, 98).

MAC KENZIE et MAC KENZIE (61), DEMPSEY et ASTWOOD (24), au cours d'études d'ensemble sur l'action goitrigène des antithyroïdiens, cherchent incidemment à mesurer la sécrétion thyroïdienne en établissant la dose de thyroxine nécessaire à l'inhibition de l'effet goitrigène des antithyroïdiens : 5 à 10 μg de thyroxine par jour sont nécessaires pour empêcher le goître induit par le propylthiouracile. Ces chiffres sont du même ordre de grandeur que ceux de PERRY.

L'objection soulevée précédemment n'est plus de mise ici, l'inhibition étant obtenue indirectement, d'une manière physiologique, par l'intermédiaire de la sécrétion hypophysaire. Toutefois, les substances antithyroïdiennes utilisées, dont l'effet inhibiteur des systèmes oxydasiques des tissus est connu, pouvaient ainsi introduire un élément perturbateur dans le mécanisme régulateur interglandulaire.

Nous sommes donc en présence de deux groupes d'expériences aboutissant à des estimations quantitatives de la sécrétion thyroïdienne divergeant d'un facteur 5. Il apparaîtra que nos expériences nous conduisent à admettre que la quantité d'hormone sécrétée par jour chez le rat est de l'ordre de 0,5 μg , soit 4 fois inférieure aux estimations les plus basses et 20 fois inférieure aux estimations les plus élevées.

Nos estimations recourent assez bien les chiffres obtenus à partir de mesures du métabolisme périphérique de la thyroxine que nous avons effectuées sur le rat, le lapin et l'homme (87 à 92), ainsi que ceux obtenus par BERSON et YALOW (9), INGBAR et FREINKEL (48), STERLING et coll. (81), dans les mêmes conditions, sur l'homme.

Il est évident que si, à partir de ces mesures correctes, on essaie de calculer la concentration de l'iode thyroïdien, on obtiendra des résultats très différents selon qu'on utilise ou non dans ces calculs la notion d'hétérogénéité de la glande.

B. Hétérogénéité tissulaire morphologique et histochimique

L'hétérogénéité thyroïdienne tissulaire est d'abord morphologique. La morphologie de la cellule thyroïdienne varie, au même titre que celle des



Fig. 1

Hétérogénéité morphologique du tissu thyroïdien

cellules d'autres glandes, lors des variations d'état physiologique du parenchyme. De plus, l'agencement particulier des cellules thyroïdiennes, tapissant en épithélium unistratifié les vésicules remplies du produit de sécrétion cellulaire (fig. 1), rend les modifications morphologiques particulièrement prégnantes; après injection d'hormone thyroïdienne hypophysaire (4, 5, 27, 28, 30, 31, 42, 58, 78, 94), on observe des modifications, d'une part des cellules thyroïdiennes (augmentation de volume, hypertrophie et déplacement de l'appareil de Golgi, etc.), d'autre part de la forme des vésicules et de leur contenu en colloïde.

Les différences morphologiques des cellules et vésicules de thyroïdes observées dans les divers états physiologiques se retrouvent à un moindre degré, sur les différentes régions de la même glande. Les dimensions des vésicules et la hauteur épithéliale varient d'une région de la glande à l'autre: les petites vésicules se trouvent au centre des coupes, près du hile, les grosses à la périphérie. L'épithélium des petites vésicules est plus élevé que celui des grandes (70) [*].

Lors de l'activation modérée par extraits hypophysaires, une phase de stimulation inégale pour les différentes vésicules précède la phase de stimulation uniforme (5).

Au point de vue histochimique, l'hétérogénéité se manifeste dans l'affinité pour les colorants, la concentration en acides aminés et en iode, la vitesse de fixation d'iode radioactif.

La colloïde des petites vésicules est colorée en vert au Masson, en bleu au Azan, celle des grosses vésicules en rouge or au Masson, en rouge au Azan (**). Au bleu de méthylène, seule la colloïde des grosses vésicules se colore à l'état physiologique moyen; après activation par stimulation hypophysaire ou au froid, les différences de coloration s'atténuent, indiquant ainsi une relation entre le degré d'activité des cellules épithéliales et l'affinité de la colloïde pour les colorants (25).

La concentration en protéines et en acides aminés de la colloïde est variable d'une vésicule à l'autre. GERSH et CASPERSON l'ont mesurée par l'intensité d'absorption des rayons UV au niveau des vésicules individuelles (37). Aussi bien la bande de 2800 Å — caractéristique du tryptophane et de la tyrosine — que celle de 3200 Å — caractéristique de la diiodotyrosine et de la thyroxine — varient pour la colloïde des vésicules voisines. De plus, la diminution considérable de l'absorption au niveau des deux bandes et, en particulier, de celle caractéristique des acides aminés iodés après stimulation par les extraits hypophysaires, montre que la concentration en acides aminés est reliée également au degré d'activité cellulaire.

(*) Seuls, NADLER, LEBLOND et BOGOROCH (67), constatent une égalité de la hauteur cellulaire des diverses vésicules: ne faut-il pas incriminer dans ce cas l'âge particulièrement jeune des animaux utilisés par ces auteurs? (rats de 100 g). Une différenciation sensible de l'épithélium pourrait n'intervenir qu'après le développement complet de l'organe.

(**) Florentin attribuait ces variations à des différences de l'état physico-chimique de la colloïde, plus particulièrement de la viscosité (35).

Enfin, nous tenons à signaler la possibilité, dans certains cas extrêmes, de sécrétion de colloïde complètement dépourvue d'iode (7).

Au point de vue de l'ontogénèse, l'apparition des vésicules périphériques précède celle des vésicules du centre, dans la thyroïde fœtale du rat (51).

L'autohistoradiographie fait apparaître que l'iode radio-actif ne se fixe pas d'une manière uniforme. DOBYNS et LENNON (29), FITZGERALD (34), chez l'homme, constatent une fixation d'iode radio-actif plus intense dans les petites vésicules. BIMES et coll. (10) font une constatation analogue chez le cobaye. NADLER, LEBLOND et BOGOROCH (67), dans une étude systématique sur le jeune rat, confirment les résultats des auteurs précédents et dégagent une loi statistique de proportionnalité directe entre le nombre de cellules bordant une vésicule et le taux de l'iode radio-actif fixé.

Il est frappant de constater que ces auteurs, en extrapolant de cette constatation d'hétérogénéité dans la fixation du traceur au métabolisme de l'iode stable, aient cru pouvoir négliger les travaux de GERSH et CASPERSON (37), qui ont démontré la répartition hétérogène de l'iode stable dans la colloïde des différentes vésicules. Comme, par ailleurs, ces auteurs ont éliminé de leur statistique les vésicules les moins actives (*) et appliqué aux résultats expérimentaux certaines corrections discutables, leurs extrapolations au métabolisme général de l'iode nous paraissent contestables. Nous pensons, quant à nous, que des estimations exactes des quantités d'iode métabolisées ne peuvent être obtenues qu'en tenant compte de l'inégalité fonctionnelle de l'ensemble des vésicules.

C. Les activités spécifiques de l'iode sécrété par la thyroïde et le concept d'homogénéité fonctionnelle

Les activités spécifiques sont définies par le rapport entre la radio-activité du traceur et la concentration de l'isotope stable correspondant. Elles sont donc exprimées en mc par mg. Dans les expériences de biologie, on remplace la mesure absolue de la radioactivité par le pourcentage de la dose injectée à l'animal.

Après injection d'iodure radio-actif à l'animal, le traceur se mélange à l'iodure du sérum et entre ainsi dans le circuit préexistant de l'iode stable. Il est capté par la thyroïde, transformé en hormone et sécrété. Au schéma

(*) Il est notoire que des considérations statistiques ne peuvent conduire qu'à la constatation de lois exprimant des différences significatives. Lorsque ces différences significatives sont absentes, l'hypothèse nulle nous interdit de conclure à la non-existence de ces différences qui pourraient fort bien apparaître, à une échelle supérieure, soit d'échantillonnage, soit de sensibilisation de nos instruments de recherche. Encore moins avons-nous le droit de conclure, du seul point de vue statistique, à une similitude, voire à une identité des phénomènes, lorsque les tests de signification sont négatifs (ou n'ont pas été appliqués, comme dans le cas que nous venons de citer).

de la figure 2, figurent les concentrations c de l'isotope stable et c^* de l'isotope radio-actif et les vitesses v et v^* de sécrétion. Ce schéma représente une thyroïde par hypothèse homogène.

D'évidence, la vitesse v^* de sécrétion du traceur introduit dans le circuit préexistant de l'iode stable ne peut dépasser à aucun moment la vitesse v de sécrétion de l'iode stable. Ces vitesses sont fonction d'une constante k , la même pour les deux isotopes, et de la concentration c et c^* de chacun d'eux dans la thyroïde :

$$v = kc \text{ et } v^* = kc^*$$

$$\text{et } \frac{v^*}{v} = \frac{c^*}{c}.$$

Ainsi, lorsque les activités spécifiques de l'iode sécrété atteignent leur valeur maximum, à l'équilibre, elles sont égales aux activités spécifiques de l'iode thyroïdien (*). A aucun moment, les activités spécifiques de l'iode protéinique plasmatique ne peuvent, dans l'hypothèse de l'homogénéité, être supérieures aux activités spécifiques thyroïdiennes.

Or, contrairement à ces considérations théoriques, nos expériences décrites plus loin font apparaître des activités spécifiques de l'iode sécrété *supérieures* à celles de l'iode thyroïdien. Ce qui nous obligera de reconsidérer ces données théoriques et, en particulier, l'hypothèse de l'homogénéité.

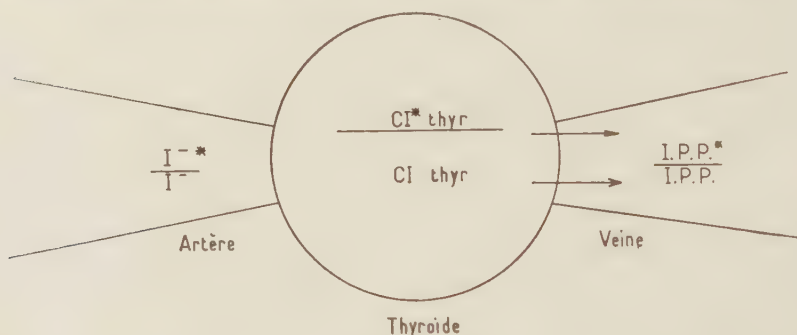


FIG. 2

Schéma de thyroïde homogène

I : iode.

CI thy. : iode intrathyroïdien.

I.P.P. : iode protéinique plasmatique.

(*) Si K désigne le coefficient du passage de l'iode thyroïdien dans le plasma et K' le coefficient du catabolisme de l'iode plasmatique, si g et p désignent les radioactivités de l'iode thyroïdien et plasmatique et G et P les quantités d'iode stable thyroïdien et plasmatique, on a, quand la radioactivité plasmatique atteint sa valeur maximum :

$$\frac{dp}{dt} = Kg - K'p = 0; \quad \frac{dP}{dt} = KG - K'P = 0 \quad \text{d'où} \quad \frac{g}{G} = \frac{p}{P}.$$

En réalité, les résultats des expériences n'apparaîtront plus comme paradoxaux si on fait intervenir la notion d'hétérogénéité fonctionnelle. Dans ce cas, le postulat selon lequel la vitesse de sécrétion du traceur ne peut à aucun moment dépasser celle de l'isotope stable doit subir des corrections, puisque, dans le cas de l'hétérogénéité fonctionnelle, la vitesse de sécrétion de l'isotope stable n'est plus qu'une moyenne statistique de plusieurs vitesses.

La figure 3 représente le schéma d'une thyroïde qui serait fonctionnellement hétérogène, dont les deux compartiments A et B contiennent respectivement 2 et 6 μg d'iode. Le traceur est métabolisé essentiellement par le compartiment A, tandis que le compartiment B participe peu au métabolisme.

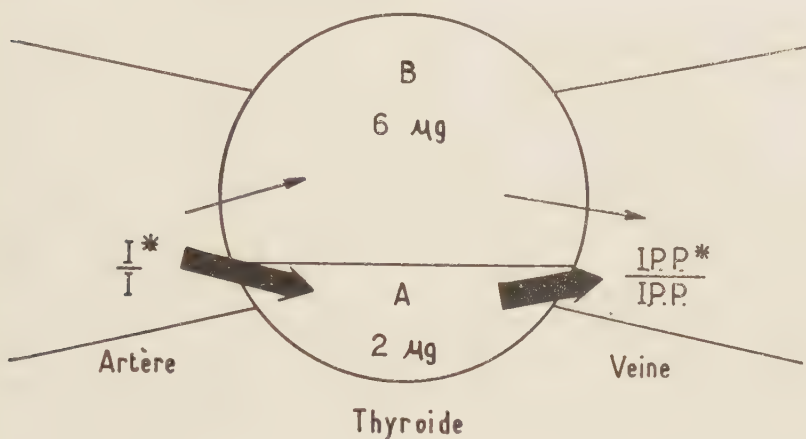


FIG. 3

Schéma de thyroïde hétérogène

I : iode.

I.P.P. : iode protéinique plasmatique.

A et B : les deux compartiments d'iode intrathyroïdien.

Ce schéma correspond-il au fonctionnement réel de l'organe ? La différence des vitesses de sécrétion des deux isotopes est-elle un fait ou un artefact ? Nous verrons que les seules mesures des activités spécifiques ne suffisent pas pour trancher cette question. En effet, les mesures de l'iode stable ne présentaient pas jusqu'à maintenant la même précision que celles de l'iode marqué. C'est pour introduire une précision égale dans les deux mesures que nous avons imaginé des expériences utilisant le perchlorate de sodium. Cette substance, en bloquant la thyroïde, supprime les aléas expérimentaux trouvant leur origine dans le renouvellement continu de l'iode stable. Or, les résultats de nos expériences confirment, cette fois d'une manière incontestable, les différences entre les vitesses de sécrétion des deux isotopes et par là, donc, la seule hypothèse susceptible d'expliquer ce phénomène : celle de l'hétérogénéité fonctionnelle de la glande.

TECHNIQUES EXPÉRIMENTALES

1° TECHNIQUES PHYSIQUES : mesures de radio-activité

a. *Mesures externes chez l'homme.* — Elles sont faites à l'aide d'un compteur de Geiger contenu dans un tube de plomb de 2 cm d'épaisseur, long de 40 cm, et prenant appui sur le cou du patient (39);

b. *Mesure de la radio-activité des liquides.* — On introduit le tube rempli de liquide dans le puits d'un cristal scintillateur. Dans les expériences plus anciennes, les mesures de sérum et d'urine chez l'homme ont été effectuées à l'aide d'un compteur de Geiger en cloche, à fenêtre de mica de 2 mg/mm² (38).

2° TECHNIQUES CHIMIQUES

a. *Dosage de l'iode stable (127).* — L'iode stable a été dosé par la technique de CHANEY, modifié par LACHIVER et LELOUP (53) : l'iode organique est minéralisé par oxydation au mélange sulfochromique qui transforme l'iode en iodate; l'iodate est réduit en iode par l'acide phosphoreux et distillé en circuit fermé; récupéré dans une solution d'acide arsénieux, sa concentration est déterminée par son action catalytique sur la décoloration du sulfate cérique (jaune) en sulfate cérique (incolore) par l'acide arsénieux, mesurée au photomètre. Les mêmes mesures sont faites sur des réactifs dépourvus d'iode (blancs) et sur des solutions à concentration d'iode connue a (témoins). Si les mesures au photomètre, aux intervalles de temps choisis, donnent les valeurs 1 et 2 pour le témoin à concentration connue a , 3 et 4 pour le « blanc » dépourvu d'iode et 5 et 6 pour la solution à concentration inconnue x d'iode, nous aurons :

$$x = a \frac{(\log 5 - \log 6) - (\log 3 - \log 4)}{(\log 1 - \log 2) - (\log 3 - \log 4)}.$$

La précision du dosage est de 5 p. 100 lorsque les quantités d'iode dosé sont supérieures à 0,1 μ g; la précision est inférieure pour des quantités d'iode inférieures. Limite de sensibilité du dosage : 0.005 μ g.

b. *Dosage de l'iode stable thyroïdien.* — La minéralisation décrite est précédée d'hydrolyse alcaline (soude 4 N) à l'ébullition. L'iode radio-actif, préalablement capté *in vivo* par la thyroïde, sert de contrôle pour la récupération de l'iode.

c. *Dosage de l'iode stable alimentaire.* — Une quantité connue d'iode radio-actif est ajoutée au liquide servant à la minéralisation de l'aliment. Une longue hydrolyse alcaline (2 heures) à ébullition précède la minéralisation. La récupération de l'iode est vérifiée par celle du traceur. Enfin, sur la solution terminale, deux mesures sont effectuées : avec et sans adjonction

d'une solution d'iode 127 à concentration connue pour vérifier l'absence d'inhibiteurs de la réaction de décoloration du sulfate cérrique.

d. *Les séparations chimiques* de l'iode plasmatique :

L'iode protéinique est séparé de l'iode minéral par précipitation à l'acide trichloracétique, suivie de deux lavages du précipité.

L'iode hormonal est séparé de l'iode non hormonal par trois extractions successives au butanol acide, suivies de deux lavages à l'aide d'une solution aqueuse alcaline. (Voir pour le détail des techniques 38, 39, 87 à 93.)

3° TECHNIQUES PHYSIOLOGIQUES

a. *Les animaux utilisés* sont des rats blancs adultes mâles de 220 g de poids moyen. (Pour une série d'expériences, nous avons utilisé, outre les animaux habituels, un groupe de rats de 365 g de poids moyen.) Ils sont gardés, depuis au moins six semaines, à une température stable de $22^{\circ} \pm 1$ et à un régime constant.

b. *Le régime.* — Le régime habituel est composé de biscuits Causse, dont la teneur en iode varie de 0,2 à 0,3 mg par kilogramme.

L'apport quotidien en iode est apprécié par pesée de la masse de biscuits avant et après utilisation dans les cages. L'estimation est entachée d'une erreur de 10 à 20 p. 100, due aux pertes. La consommation moyenne de biscuits est de 80 à 100 g d'aliment par kilogramme de poids de l'animal; l'apport quotidien d'iode avec le régime habituel est de 4 à 5 μg pour les animaux de 220 g;

c. *Substances injectées aux animaux :*

L'IODE RADIO-ACTIF.

a. *Dose unique.* — Pour des mesures de courte durée (3 à 6 jours), nous injectons 1,4 à 1/2 μc ; pour les mesures de longue durée (15 à 20 jours), 2 μc .

b. *Doses répétées.* — Dans les épreuves d'accumulation, l'iode radio-actif est administré soit dans l'eau potable, soit par injection biquotidienne (ces deux techniques donnent des résultats superposables). La radio-activité accumulée par la thyroïde atteint 0,05 à 0,5 μc par thyroïde, soit une dose de quelques centaines de rads qui, quoique non négligeable, ne semble pas provoquer de lésion thyroïdienne (71).

LE PERCHLORATE DE SODIUM (ClO_4Na) a été choisi parmi les substances capables d'empêcher l'entrée de l'iode dans la thyroïde pour son inocuité parfaite. Le thiocyanate de potassium s'est montré extrêmement toxique : après une seule injection de 100 mg, la totalité des rats (soit 30 animaux) sont morts en 24 heures; il n'y eut aucun mort sur les 60 animaux qui ont reçu 200 mg de ClO_4Na par jour pendant 4 jours.

4° L'AUTOHISTORADIOGRAPHIE

Les thyroïdes sont fixées dans l'alcool acétique, incluses dans la paraffine et coupées en coupes histologiques de 5 μ . Elles sont recouvertes d'émulsion photographique liquide.

5° CONTRÔLE MATHÉMATIQUE ET STATISTIQUE

Le contrôle statistique a été effectué à l'aide du test t de STUDENT et du χ^2 de FICHER. Les interprétations mathématiques ont été faites en collaboration avec M. G. AMBROSINO, directeur-adjoint du laboratoire des rayons X, que nous remercions très vivement, ainsi que M. M. TUBIANA, directeur du laboratoire des isotopes à l'Institut Gustave-Roussy. De même nous remercions chaleureusement M^{me} Jeanine MUZARD, licenciée de chimie, et M. Paul MORVAN, qui nous ont aidé à mener à bien ces expériences.

RÉSULTATS

1. Les activités spécifiques

a. *Les activités spécifiques de l'iode chez l'homme normal et hyperthyroïdien.*

HOMME NORMAL.

Une thyroïde humaine pèse 20 g en moyenne et contient 1 mg d'iode par gramme de tissu frais (12). Le contenu total en iode est de 20 mg environ.

L'alimentation quotidienne de l'homme apporte en moyenne 150 μ g d'iode (73).

La thyroïde fixe 30 p. 100 de l'iode radio-actif, en moyenne (38-39, 93).

La vitesse d'entrée de l'iode dans la thyroïde calculée à partir des deux dernières données est de $150 \times 0,30 = 50$ μ g par jour.

La mesure de la quantité d'iode métabolisée quotidiennement (voir deuxième mémoire p. 245 du présent fascicule) donne des valeurs de même ordre : 50 à 60 μ g par jour.

Après injection d'iode radio-actif, la demi-vie de l'iode dans la thyroïde est relativement longue, chez l'homme, de l'ordre de 75 jours (73) [fig. 4].

Le calcul de la sécrétion thyroïdienne, à partir de cette période, et de l'hypothèse de l'homogénéité thyroïdienne, conduit à des valeurs de l'ordre de 170 μ g par jour :

$$\left(\frac{0,69}{75} \times 20 \text{ mg} \right)$$

quantité 3 à 4 fois supérieure à la quantité d'iode fixée par la thyroïde.

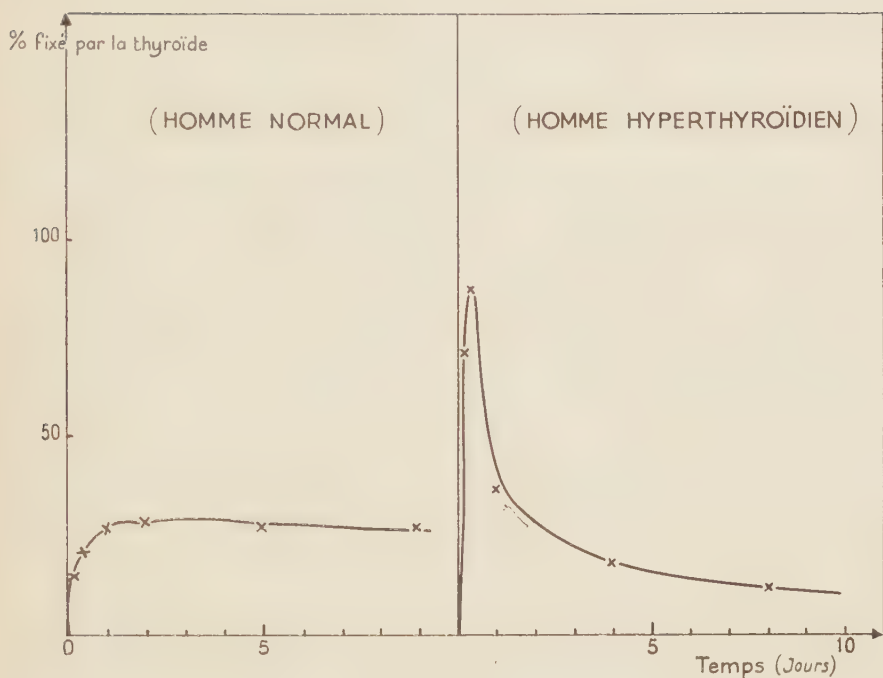


Fig. 4

Courbes de fixation d'iode radioactif

Les activités spécifiques intrathyroïdiennes sont de 1,5 p. 100 de la dose par milligramme d'iode :

$$\left(\frac{30 \text{ p. } 100}{20 \text{ mg}} \right).$$

Les activités spécifiques du sérum : A la vingt-quatrième heure, les activités spécifiques du sérum rejoignent déjà celles de la thyroïde : en moyenne 0,1 p. 100 de la dose pour 60 μg par litre, soit 1,7 p. 100 de la dose par milligramme :

$$\left(\frac{0,1 \text{ p. } 100}{0,06 \text{ mg}} \right).$$

La radio-activité plasmatique atteint son maximum le cinquième jour ou le sixième, avec 0,2 ou 0,3 p. 100 de la dose par litre, soit 3,3 à 5 p. 100 par milligramme d'iode.

Ainsi, le cinquième jour après injection, les activités spécifiques de l'iode plasmatique sont de 2 à 3 fois supérieures à celles de l'iode thyroïdien.

HOMME HYPERTHYROÏDIEN.

Ce fait apparemment paradoxal, observé chez le sujet normal, est accentué dans l'hyperthyroïdie.

La concentration de l'iode stable dans la thyroïde hyperactive est abaissée; elle est, en moyenne, de 0,6 mg par gramme de tissu frais (12); comme le poids thyroïdien est augmenté par rapport à celui de la glande normale, le contenu total en iode est de même ordre de grandeur que chez le normal.

La fixation d'iode radio-actif est très rapide : 50 à 90 p. 100 de la dose injectée sont fixées en 6 heures. La sortie est également accélérée : la demi-vie intrathyroïdienne de l'iode radio-actif est de quelques jours seulement, de 24 heures dans le cas de la figure 3.

Les activités spécifiques dans le cas de la figure 3. sont de 4 p. 100 par milligramme pour l'iode thyroïdien :

$$\left(\frac{80 \text{ p. } 100}{20 \text{ mg}} \right);$$

pour l'iode plasmatique elles sont de 58 p. 100 de la dose par milligramme d'iode (7 p. 100 par litre, 120 μ g par litre).

Ainsi, les activités spécifiques du sérum, le deuxième jour, sont de 10 à 15 fois supérieures à celles de la thyroïde.

b. Les activités spécifiques de l'iode sécrété par la thyroïde du rat.

Malgré l'écart très significatif entre les deux activités spécifiques, on aurait pu objecter aux expériences que nous venons de décrire, que notre estimation de l'iode intrathyroïdien est affectée d'un élément d'incertitude dû à l'utilisation de moyennes statistiques.

Aussi, avons-nous injecté à 30 rats, recevant le régime habituel (apport quotidien d'iode : 4 à 6 μ g), une dose traceuse d'iode radio-actif. Quinze rats sont tués à la vingt-quatrième heure et quinze le quatrième jour. Nous avons dosé l'iode radio-actif et l'iode stable dans la thyroïde et dans le sérum (le dosage porte sur un mélange de sérums de plusieurs animaux).

L'iode stable intrathyroïdien est de 3.2 μ g en moyenne (+ 1.34).

La vitesse d'entrée thyroïdienne de l'iode radio-actif est de 10 p. 100 de la dose injectée : $5 \mu\text{g} \times 0,10 = 0,5 \mu\text{g}$ d'iode par jour.

La vitesse de sortie de l'iode radio-actif est caractérisée par une demi-vie de 3 jours et correspond à une sécrétion quotidienne de 23 p. 100 de l'iode radio-actif.

Le calcul de la quantité d'iode sécrété à partir de l'hypothèse de l'homogénéité thyroïdienne conduit à une valeur de sécrétion quotidienne de $2 \mu\text{g}$ environ ($8.2 \mu\text{g} \times 0.23$): soit une quantité 4 fois supérieure à la quantité quotidiennement fixée par la thyroïde.

Les activités spécifiques de la thyroïde sont, le quatrième jour, de 0,60 p. 100 par μg d'iode :

$$\left(\frac{5 \text{ p. } 100}{8,2 \mu\text{g}} \right).$$

Le même jour, les activités spécifiques du sérum sont de 1,45 p. 100 par μg , soit 2 à 3 fois supérieures à celles de la thyroïde.

On remarquera que ce rapport est le même que celui précédemment constaté chez l'homme. Les expériences sur le rat ayant été conduites avec toutes les précautions désirables, les résultats bruts ne sont donc plus en cause. Si, après le calcul, nous obtenons des valeurs contestables, c'est le calcul qu'il faut incriminer.

Il faut remettre en question, en particulier, l'hypothèse d'homogénéité fonctionnelle, hypothèse contredite par les résultats de ces expériences. Interprétées sans parti-pris, les mesures d'activités spécifiques suggèrent que l'iode radioactif « trace », pendant les premiers jours qui suivent l'injection, une fraction seulement de l'iode thyroïdien; cette fraction serait de l'ordre de $2 \mu\text{g}$, puisqu'une sécrétion de 23 p. 100 par jour (période de 3 jours) correspond à $0,5 \mu\text{g}$ environ (vitesse d'entrée). [Voir fig. n° 3.]

L'hypothèse d'hétérogénéité fonctionnelle enlève donc aux mesures d'activité spécifique leur aspect paradoxal. Elle est plausible et fertile. Elle ne pourrait être contestée que si les différences dans les activités spécifiques pouvaient être contestées. Or, il est possible théoriquement d'objecter aux calculs basés sur les activités spécifiques le fait que, si la vitesse de sécrétion de l'iode marqué est mesurée directement sur la thyroïde, la vitesse de sécrétion de l'iode stable n'est qu'une estimation probablement correcte, mais dont la validité ne peut être comparée à celle des mesures directes. En effet, cette mesure directe reste impossible tant que l'iode stable se renouvelle continuellement du fait de l'apport alimentaire et de la déshalogénéation des acides aminés.

C'est pour éliminer cette objection que nous avons imaginé des expériences permettant la mesure directe de la vitesse de sécrétion de l'iode stable au moyen du blocage de la thyroïde par le perchlorate de sodium. Si ces expériences allaient confirmer, sans contestation possible, la différence des vitesses de sécrétion des deux isotopes, l'hypothèse d'hétérogénéité fonctionnelle se trouverait implicitement confirmée.

2. Mesures directes des vitesses de sécrétion de l'iode radioactif et de l'iode stable sur la thyroïde du Rat

Après l'injection d'iode radioactif et son accumulation par la thyroïde des rats, nous avons empêché, durant 4 jours, le renouvellement des deux isotopes dans la thyroïde à l'aide du perchlorate de sodium (100 à 102). En dosant les deux isotopes dans la glande, avant et après administration du ClO_4Na , nous obtenons, par différence, la quantité sécrétée de chacun d'eux.

Auparavant, nous avons recherché, par des expériences préliminaires, la dose utile de perchlorate de sodium.

A. EFFICACITÉ DU PERCHLORATE POUR EMPÊCHER L'ENTRÉE D'IODE DANS LA THYROÏDE

a. Efficacité de deux doses de ClO_4Na injectées en un jour.

3 lots de rats de 3 animaux chacun reçoivent deux injections de ClO_4Na à 5 heures d'intervalle. La deuxième injection est accompagnée d'une dose traceuse d'iode radioactif.

Les doses de perchlorate injecté sont :

- pour le premier lot, deux fois 25 mg;
- pour le deuxième lot, deux fois 50 mg;
- pour le troisième lot, deux fois 100 mg.

19 heures après la deuxième injection, les rats sont sacrifiés et on mesure la radioactivité thyroïdienne.

Un quatrième lot de 3 rats témoins reçoit une dose traceuse d'iode radioactif et pas de perchlorate.

b. Efficacité du perchlorate dans un traitement qui dure 4 jours.

5 rats reçoivent deux injections de ClO_4Na par jour, à 8 heures d'intervalle, pendant 4 jours; entre les deux injections de perchlorate, ils reçoivent une injection d'iode radioactif par jour. Ils sont sacrifiés le quatrième jour. Les thyroïdes sont prélevées, pesées et mesurées au compteur.

Au tableau I figurent les résultats détaillés de l'expérience.

La fixation moyenne des témoins est de 12 p. 100. Celle des rats ayant reçu du ClO_4Na pendant un jour est de 0,2 p. 100 et des rats ayant reçu le ClO_4Na pendant 4 jours de 0,24 p. 100, soit 50 fois inférieure à celle des témoins.

Le produit s'est montré d'une inocuité parfaite pour les animaux.

Le poids thyroïdien n'a pas été modifié par le traitement au perchlorate.

TABLEAU I

RAT NUMERO	INJECTIONS DE ClO_3Na			INJECTIONS DE ^{131}I		DUREE de L'EXPERIENCE
	Nombre, jour	mg ClO_3Na	NOMBRE TOTAL	Nombre d'injections	P. 100 fixé	
Témoins 1.....				1	9	24 heures
2.....				1	17	24
3.....				1	13	24
ClO_3Na 4.....	2	25	2	1	0,24	24 heures
5.....	2	25	2	1	0,24	24
6.....	2	25	2	1	0,06	24
7.....	2	50	2	1	0,3	24 heures
8.....	2	50	2	1	0,19	24
9.....	2	50	2	1	0,22	24
10.....	2	100	2	1	0,08	24 heures
11.....	2	100	2	1	0,23	24 —
12.....	2	100	2	1	0,06	24 —
13.....	2	100	8	3	0,21	4 jours
14.....	2	100	8	3	0,26	4
15.....	2	100	8	3	0,5	4
16.....	2	100	8	3	0,15	4
17.....	2	100	8	3	0,1	4

B. MESURE DE LA SECRÉTION THYROÏDIENNE DES DEUX ISOTOPES D'IODE PAR LA THYROÏDE DU RAT TRAITÉ AU PERCHLORATE DE SODIUM

32 rats reçoivent une injection de 0,5 μc d'iode radioactif. 6 heures après, on sacrifie la moitié des animaux et on prélève les thyroïdes: l'autre moitié reçoit, pendant 4 jours, deux injections de 100 mg de perchlorate par jour. Le quatrième jour, les rats sont sacrifiés, les thyroïdes sont prélevées et pesées: on mesure la radioactivité au compteur et on dose l'iode stable thyroïdien dans toutes les thyroïdes et dans le sérum.

Au tableau II figurent les résultats de l'expérience.

TABLEAU II

NUMÉRO	POIDS		THYROÏDE		ACTIVITÉS SPÉCIFIQUES p. 100 de la dose (par μg)
	ANIMAL (g)	THYROÏDE (mg)	^{131}I (p. 100)	^{127}I (μg)	
<i>Rats tués 6 heures après injection de ^{131}I (avant perchlorate)</i>					
1.....	282	12	11,4	8,14	1,40
2.....	210	15	12,5	6,21	2,01
3.....	207	11,5	6,6	5,94	1,11
4.....	245	15	12,0	6,21	1,93
5.....	197	22	7,0	8,77	0,80
6.....	230	13	16,4	6,72	2,44
7.....	190	17	18,7	6,81	2,74
8.....	190	20	8,5	8,80	0,97
9.....	290	24	15,0	15,40	0,98
10.....	225	10	10,8	8,15	1,32
11.....	170	19	4,4	5,70	0,77
12.....	160	16,5	8,6	6,80	1,26
13.....	305	20	16,3	15,35	1,06
14.....	205	16	7,3	6,80	1,07
15.....	290	17	18,0	6,80	2,65
16.....	255	14	9,0	6,80	1,32
17.....	180	16	8,0	6,80	1,13
Moyennes	223	16,4	11,4	8,00	1,44
<i>Rats tués 4 jours après ^{131}I et perchlorate de sodium</i>					
1.....	198	14	8,0	5,60	1,43
2.....	183	14	4,6	6,90	0,67
3.....	270	17	3,4	2,65	1,28
4.....	272	21	8,3	6,90	1,20
5.....	192	14,5	6,3	7,75	0,81
6.....	320	57	4,4	4,30	1,02
7.....	232	13	2,1	4,50	0,47
8.....	203	14	5,7	6,90	0,83
9.....	195	13	4,8	6,80	0,70
10.....	240	15	5,1	6,90	0,74
11.....	275	18,5	5,4	7,74	0,70
12.....	300	14,5	4,1	4,50	0,24
13.....	317	26	6,9	6,90	1,0
14.....	265	38	4,2	3,20	1,31
15.....	215	16	6,5	5,60	1,16
Moyennes	226	16	5,0	5,85	0,86

L'iode radioactif. La vitesse de sécrétion de l'iode radioactif est caractérisée par une période de 3 jours comme chez les rats de l'expérience précédente. En 4 jours, 55 p. 100 de l'iode radioactif ont quitté la thyroïde.

L'iode stable. La concentration moyenne d'iode stable est de 8 μg pour les rats témoins (sacrifiés avant perchlorate). Après 4 jours de perchlorate, elle est, en moyenne, de 5,85 μg ; en 4 jours, 2,15 μg d'iode ont été sécrétés, soit 27 p. 100 de l'iode stable thyroïdien.

Les activités spécifiques de l'iode thyroïdien. Elles sont en moyenne de 1,45 p. 100 par μg à la sixième heure et de 0,85 p. 100 par μg le quatrième jour. La différence des activités spécifiques est très significative statistiquement, au meilleur seuil de $P = 0,01$ (test t de Student = 3,2).

Les activités spécifiques de l'iode sécrété pendant 4 jours sont calculées par différence entre les concentrations des deux isotopes la sixième heure et le quatrième jour :

$$11,3 \text{ p. } 100 - 5 \text{ p. } 100 = 6,3 \text{ p. } 100 \frac{6,3}{2,15 \mu\text{g}} = 2,9 \text{ p. } 100.$$

par μg d'iode sécrété.

Les activités spécifiques du plasma sont, au quatrième jour, supérieures à celles de l'iode thyroïdien. La radioactivité protéinique du sérum est de 2,6 p. 100 pour 100 cm^3 ; la concentration d'iode stable protéinique de 1,6 μg pour 100 : activités spécifiques 1,62 p. 100 par μg . Elles sont donc supérieures à celles de la thyroïde.

Le poids thyroïdien. Sur 20 rats soumis au traitement au ClO_4Na , nous avons observé deux thyroïdes dont les poids étaient manifestement augmentés : 38 et 57 mg. Ce sont des glandes œdémateuses dont le contenu en iode est faible : 4,3 et 3,2 μg . Exception faite de ces deux animaux, le poids thyroïdien moyen après 4 jours de perchlorate est le même que celui des témoins.

L'iode protéinique plasmatique. dosé sur des mélanges de sérum des rats de chaque groupe est de 1,8 μg pour 100 cm^3 chez les témoins et de 1,6 μg pour 100 cm^3 après 4 jours de perchlorate. La différence de 12 p. 100 est à peine supérieure à l'erreur standard.

La quantité d'iode stable sécrétée peut être calculée approximativement à partir de ces résultats. Sa limite inférieure est donnée par la différence des valeurs moyennes d'iode intrathyroïdien des deux groupes de rats : 2,15 μg en 4 jours, soit 0,54 μg par jour. Une autre estimation peut être faite à partir des activités spécifiques et de la vitesse de sécrétion de l'iode radioactif : les activités spécifiques de l'iode sécrété étant 2,5 à 3 fois supérieures à celles de l'iode intrathyroïdien, la quantité d'iode stable sécrétée est 2 à

3 fois inférieure à celle calculée à partir de la vitesse de sécrétion de l'iode radioactif :

$$8 \mu\text{g} \times 0,23 = 1,9 \mu\text{g} \frac{1,9}{2 \text{ ou } 3} = 0,6 \text{ à } 0,75 \mu\text{g}.$$

Cette valeur est très proche de celle calculée pour la vitesse de fixation d'iode et qui est de $0,5 \mu\text{g}$ par jour. Elle est de 3 à 4 fois inférieure à celle calculée à partir de la période de l'iode radioactif et l'hypothèse de l'homogénéité thyroïdienne.

À la suite de ces expériences, la différence entre la vitesse de sécrétion du traceur et celle de l'iode stable, la première étant supérieure à la dernière, semble donc établie sans ambiguïté.

La vitesse de sécrétion de l'iode radioactif ne reflète donc pas d'une manière univoque la vitesse moyenne de sécrétion de l'iode thyroïdien ().*

Pendant les premiers jours qui suivent son injection, l'iode radioactif reflète la vitesse de sécrétion du tiers environ de l'iode thyroïdien.

C. EFFET DU PERCHLORATE SUR LA VITESSE DE SÉCRÉTION DU TRACEUR, lorsqu'il forme, dans la glande, des composés chimiques variables.

En étendant aux phénomènes chimiques la notion d'hétérogénéité fonctionnelle, on peut se demander si l'iode se trouve distribué entre les divers acides aminés iodés de la même façon dans les différentes fractions du parenchyme. Dans le cas contraire, l'iode radioactif traçant une fraction de l'iode total ne serait peut-être pas distribué dans les mêmes proportions que l'iode stable entre les acides aminés.

Les expériences *in vitro* de ROCHE et coll. (14), ont montré que l'hydrolyse de la thyroglobuline, qui précède la sécrétion, libère dans les mêmes proportions les acides aminés iodés. Dans l'expérience suivante, nous avons recherché si ce phénomène se vérifie *in vivo* :

6 heures après l'injection, l'iode radioactif fixé par la thyroïde marque les iodotyrosines (mono et diiodée). À la vingt-quatrième heure, 30 p. 100 environ du traceur sont transformés en iodothyronine (75).

Nous avons injecté une dose traceuse d'iode radioactif à 90 rats et soumis 45 d'entre eux à deux injections de $100 \text{ mg. de } \text{ClO}_4\text{Na}$ par jour. 15 rats reçoivent le ClO_4Na de la sixième heure au quatrième jour et 15 de la sixième à la vingt-quatrième heure. Les autres 45 animaux servent de témoins et sont sacrifiés à la sixième heure (15), à la vingt-quatrième heure (15), et le quatrième jour (15).

(*) Ces constatations sont corroborées dans un autre domaine par les travaux de STEWAR BIDWELL et YEMM (83, 84) sur des cultures *in vitro* de tissus végétaux. Ayant mis en évidence que le carbone 14 de certains métabolites des tissus peut avoir des activités spécifiques supérieures à celles du métabolite originaire, ces auteurs attribuent ce phénomène à l'hétérogénéité cellulaire.

Le tableau III résume les résultats de l'expérience.

TABLEAU III

	NOMBRE de RATS	POIDS CORPOREL	POIDS THYROIDIEN	RADIOACTIVITÉ THYROIDIENNE (p. 100 dose)
TÉMOINS				
6 ^e heure	15	223 ± 43	22,9 ± 7,15	22,5 ± 9,1
24 ^e heure	15	357 ± 71	28,4 ± 8,5	29 ± 6,3
4 ^e jour	14	250 ± 79	18,9 ± 4,65	12,5 ± 3,7
ClO_4Na				
24 ^e heure (ClO_4Na depuis la 6 ^e h.)..	15	240 ± 34	19,1 ± 5,3	18 ± 6,6
4 ^e jour (ClO_4Na depuis la 6 ^e h.)....	14	202 ± 28	14,9 ± 3,6	8 ± 3,7
4 ^e jour (ClO_6Na depuis la 24 ^e h.)...	15	210 ± 35	13,5 ± 3,6	15,5 ± 6,7

Les périodes sont de :

2,5 et 3 jours pour les témoins.

2,75 et 3 jours pour les rats recevant le perchlorate depuis la 6^e heure.

3,25 jours pour les rats recevant le ClO_4Na depuis la 24^e heure.

Les courbes de la figure 5 nous permettent de calculer les périodes caractéristiques de la vitesse de sécrétion du radioiode. Nous avons porté également les points correspondant à l'expérience précédente et ceux d'une autre série d'animaux témoins.

Ces valeurs sont du même ordre que celles trouvées par divers auteurs pour les thyroïdes à l'état physiologique (*).

Nous pouvons donc conclure que, s'il existe des différences de vitesse de sécrétion dues à la nature chimique des composés iodés intrathyroïdiens, ces différences sont peu importantes pour les thyroïdes bloquées à l'aide du perchlorate de sodium et que, donc, en tout état de cause, elles ne peuvent être rendues responsables des écarts constatés au cours de nos expériences.

(*) MYANT (65) constate une erreur standard de 25 p. 100 autour de la moyenne pour les périodes de décroissance. Nos variations pour les rats traités au perchlorate sont de l'ordre de 15 p. 100.

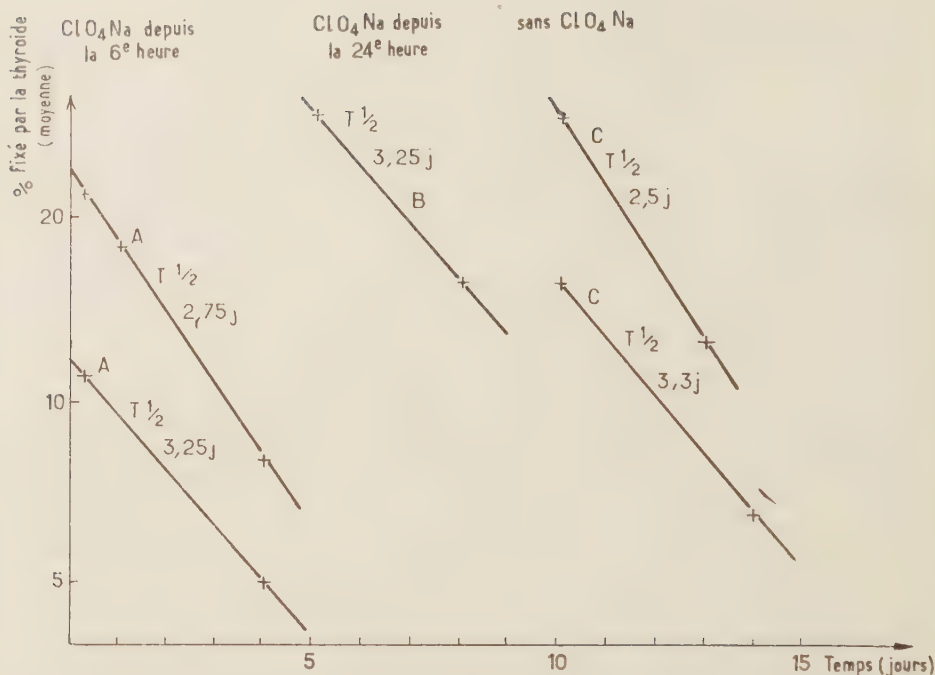


FIG. 5

Décroissance de la radio-activité thyroïdienne de rats soumis à deux injections par jour de perchlorate de sodium, à partir de la 6^e heure après l'injection de ^{131}I (Courbes A), à partir de la 24^e heure (Courbe B). Courbes C : témoins sans perchlorate.

3. L'accumulation dans la thyroïde de Rat d'iode radioactif administré d'une façon continue

Les résultats de l'expérience précédente, où la vitesse de sécrétion des deux isotopes a été mesurée séparément, indiquent que l'iode radioactif « trace » le tiers environ de l'iode stable thyroïdien.

La question pouvait se poser de savoir si les deux tiers de l'iode restant représentent un « parenchyme de luxe », selon la notion exposée par COURRIER et BENOIT dès 1924 (8, 17, 18), ou bien si la totalité du parenchyme participe à chaque instant au métabolisme, l'iode radioactif étant métabolisé plus vite par les petites vésicules, tandis que l'iode stable atteindrait des concentrations plus élevées dans les grosses vésicules.

Il est évident qu'on ne pouvait approcher de la solution d'un problème aussi complexe par les méthodes classiques d'injection unique de l'isotope. Nous avons essayé de l'approcher par une autre technique, celle de l'administration continue de l'iode radioactif.

La technique de l'injection unique nous fournit, en gros, un seul renseignement : la vitesse de sécrétion de l'iode radioactif. Les expériences utili-

sant l'administration continue du traceur sont susceptibles, par contre, de nous renseigner sur deux catégories de phénomènes : l'accumulation de l'iode radioactif et sa décroissance.

L'accumulation de l'iode radioactif a lieu jusqu'à renouvellement complet de la fraction d'iode stable thyroïdien participant au métabolisme. Connaissant la quantité d'iode stable apportée quotidiennement par le régime alimentaire, nous pouvons calculer directement la fraction d'iode thyroïdien renouvelée pendant la durée de l'expérience.

Dans le cas de l'hypothèse du parenchyme de luxe, le tiers environ de l'iode thyroïdien, soit $2.2 \mu\text{g}$, participerait au métabolisme. L'alimentation apporte quotidiennement $5 \mu\text{g}$ d'iode dont la dixième partie, soit $0.5 \mu\text{g}$, est captée par la thyroïde; l'accumulation d'iode atteindrait un palier, selon cette hypothèse, lorsque $\frac{2.2}{0.5} \simeq 4.4$ fois l'iode radioactif fixé quotidiennement est accumulé par la thyroïde. Les rats de 220 g boivent 22 cm^3 de solution par jour et fixent 10 p. 100 de l'iode, soit celui contenu dans 2.2 cm^3 ; le palier de la courbe serait atteint à $2.2 \times 4.4 = 9.7 \text{ cm}^3$.

Par contre si, conformément à la deuxième hypothèse, la totalité de l'iode stable thyroïdien se renouvelait selon une loi de type exponentiel, les atomes d'iode sécrétés étant pris au hasard dans le pool d'iode intrathyroïdien, l'iode radio-actif absorbé d'une façon continue s'accumulerait dans la thyroïde jusqu'à renouvellement complet de l'iode stable thyroïdien. La quantité accumulée à l'équilibre serait de $\left| \frac{8 \mu\text{g}}{0.5} \right| = 16$ fois la quantité fixée quotidiennement, soit $16 \times 2.2 = 35.2 \text{ cm}^3$.

On voit que cette manière d'approcher le problème permet de le trancher sans ambiguïté. Les écarts théoriquement prévus par les deux hypothèses sont d'un ordre tel qu'ils dépassent de loin l'erreur expérimentale standard.

D'autres renseignements peuvent être fournis par cette technique, si on lui associe l'auto-histo-radiographie. On serait en droit d'attendre des auto-histo-radiogrammes pratiqués lors du palier d'accumulation de l'iode radio-actif qu'ils présentent un noircissement plus ou moins homogène selon le degré d'hétérogénéité fonctionnelle.

La décroissance de la radio-activité thyroïdienne, lors de l'arrêt de l'administration du traceur, compléterait les renseignements fournis par l'accumulation et l'auto-histo-radiographie : dans la première hypothèse, elle serait caractérisée par une période unique de 3 jours, de 10 jours dans la deuxième.

TECHNIQUES

50 rats adultes de 220 grammes de poids moyen appartenant au même groupe que ceux de l'expérience précédente reçoivent l'iode radio-actif mélangé à l'eau potable pendant 20 jours. La même solution est utilisée pendant toute la durée de l'expérience: elle contient $0.03 \mu\text{c}$ par centimètre cube le premier jour.

Tous les 2-3 jours, on sacrifie 3 rats; les thyroïdes sont prélevées, pesées. La radio-activité est mesurée. Des coupes histologiques sont pratiquées pour l'auto-histo-radiographie.

Le 21^e jour, on interrompt l'administration d'iode radio-actif et on continue les mesures pendant 17 jours encore.

Sur 2 lots de rats, nous avons mesuré la radio-activité plasmatique et l'iode protéinique du sérum et de la thyroïde.

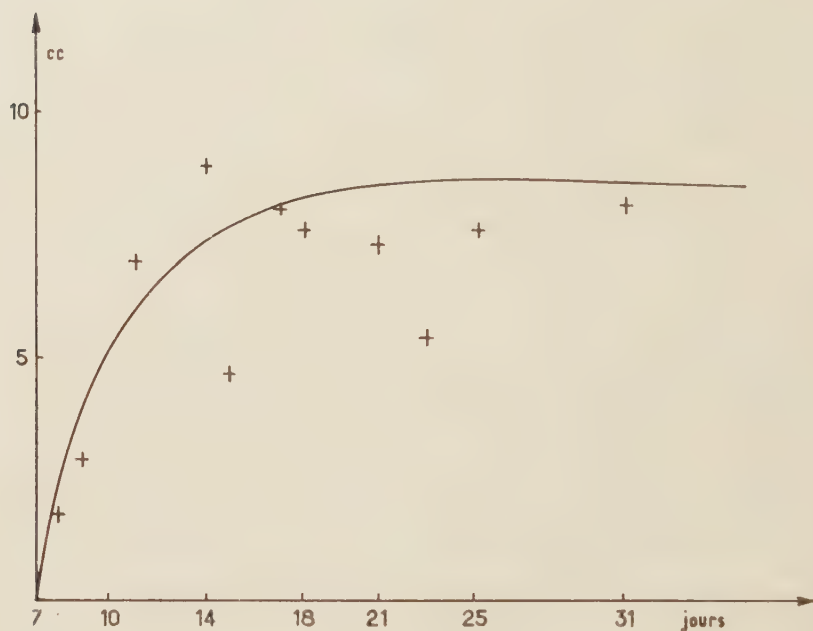


FIG. 6a.

Courbe d'accumulation de l'iode radio-actif ingéré continuellement

30 autres rats reçoivent une injection unique de 2 μ c d'iode et sont sacrifiés, par groupes de 3 animaux, tous les 3 jours, durant 25 jours. Les courbes de décroissance ainsi obtenues servent de témoins pour les mêmes courbes, après arrêt de l'administration continue du traceur : en effet, la courbe de période 3 jours généralement décrite est obtenue à l'aide de mesures ne dépassant pas 8 jours.

Enfin, lors d'une répétition de l'expérience, un lot différent de rats est utilisé, pesant 365 grammes en moyenne et fixant 20 p. 100 du traceur injecté en dose unique. L'iode thyroïdien est, en moyenne, de 13 μ g par thyroïde. L'iode radio-actif est administré par injections biquotidiennes, durant 28 jours.

RÉSULTATS

A. L'ACCUMULATION DE L'IODE RADIO-ACTIF dans la thyroïde durant l'administration continue du traceur est portée sur les courbes de la fig. 6 (*a* : 1^{re} série. *b* : 2^e série). Chaque point des courbes représente la moyenne des mesures sur 3 animaux.

La radio-activité thyroïdienne est exprimée en nombre de centimètres cubes de la solution que boivent les rats ou de la solution injectée.

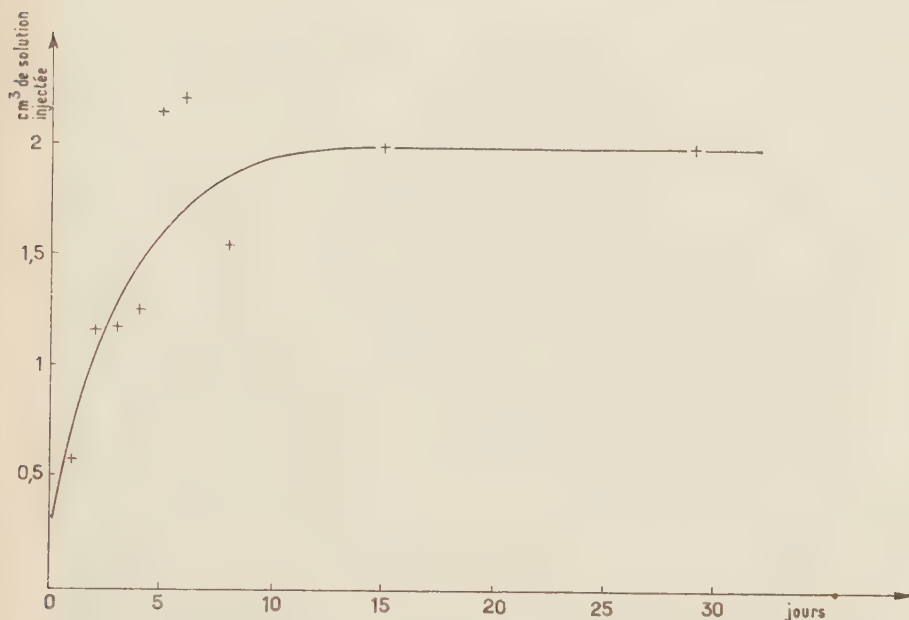


FIG. 6b

Courbe d'accumulation après injection continue de ^{131}I (2^e série)

Les courbes atteignent un palier au-delà du 10^e jour. Ce palier se situe à 8 centimètres cubes de solution ingérée — pour la première expérience — et correspond à un renouvellement du tiers environ de l'iode thyroïdien; il se situe à 2 centimètres cubes environ de solution injectée pour la deuxième série et correspond à un renouvellement de près de la moitié de l'iode thyroïdien.

B. L'AUTO-HISTO-RADIOGRAPHIE donne des indications concordantes : l'iode radio-actif a pénétré dans toutes les vésicules, mais à un degré variable. Pendant 1-2 jours, la radio-activité se localise surtout à la périphérie des vésicules. Le noircissement des différentes vésicules reste inégal jusqu'à la fin, même pour des vésicules de dimensions égales. Seules, les plus grosses vésicules de la périphérie sont, dans l'ensemble, moins radio-actives (fig. 7).



FIG. 7-1

Auto-histo-radiographie de coupes de thyroïde de rats recevant l'iode radio-actif dans l'eau potable depuis 10 jours.

C. LA DÉCROISSANCE DE LA RADIO-ACTIVITÉ, enfin, après arrêt d'administration de la solution radio-active, est portée sur la fig. 8 : *a* et *b*, première série, *c* et *d* deuxième série.

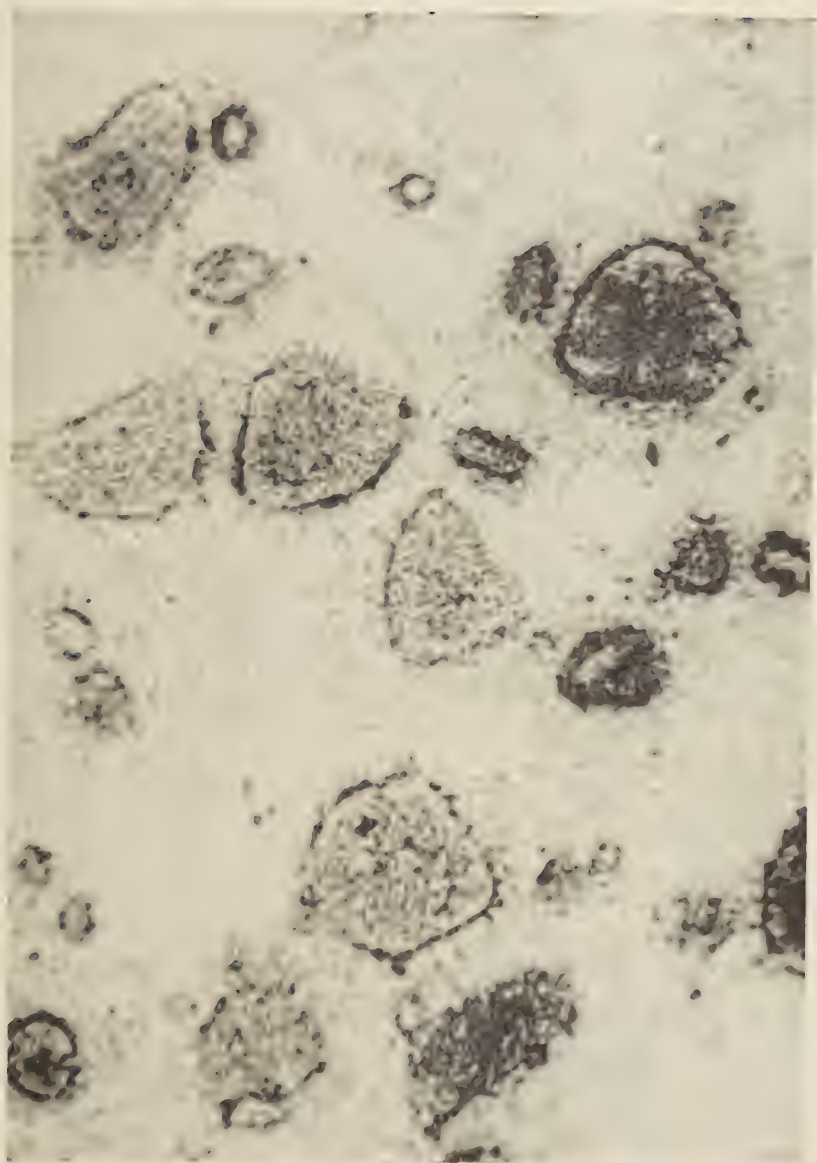


Fig. 6-2

Même coupe que 7-1, fort grossissement

a. *Témoins* : après injection unique, la décroissance est caractérisée par une période de 3 jours environ, pendant les premiers 3 jours, confirmant les travaux antérieurs (2, 82, 90, 99). Au-delà, la décroissance se ralentit brutalement, adoptant une période de 40 jours environ.

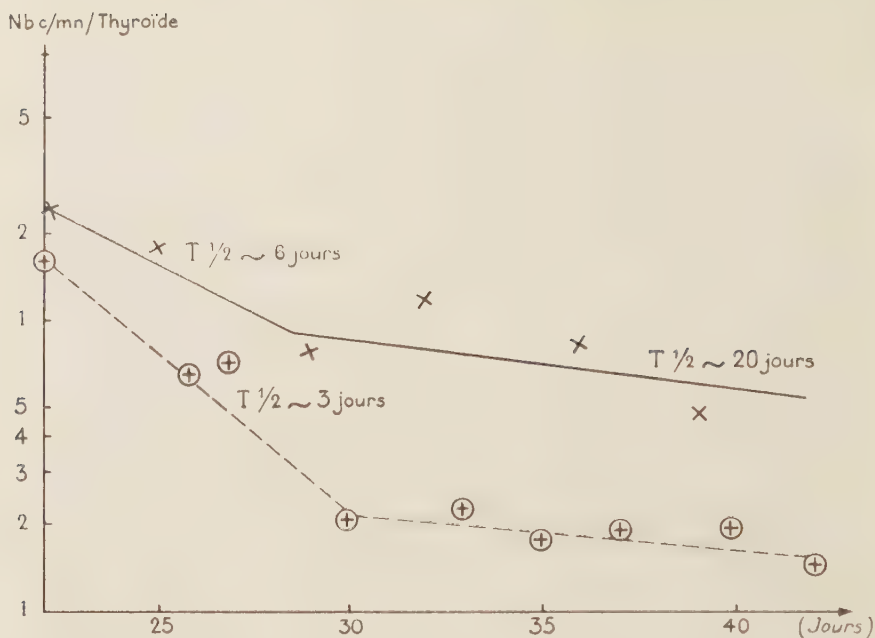


FIG. 8a. — Décroissance de la radio-activité thyroïdienne

Pointillés : témoin à injection unique.

Trait plein : après injection continue pendant 20 jours.

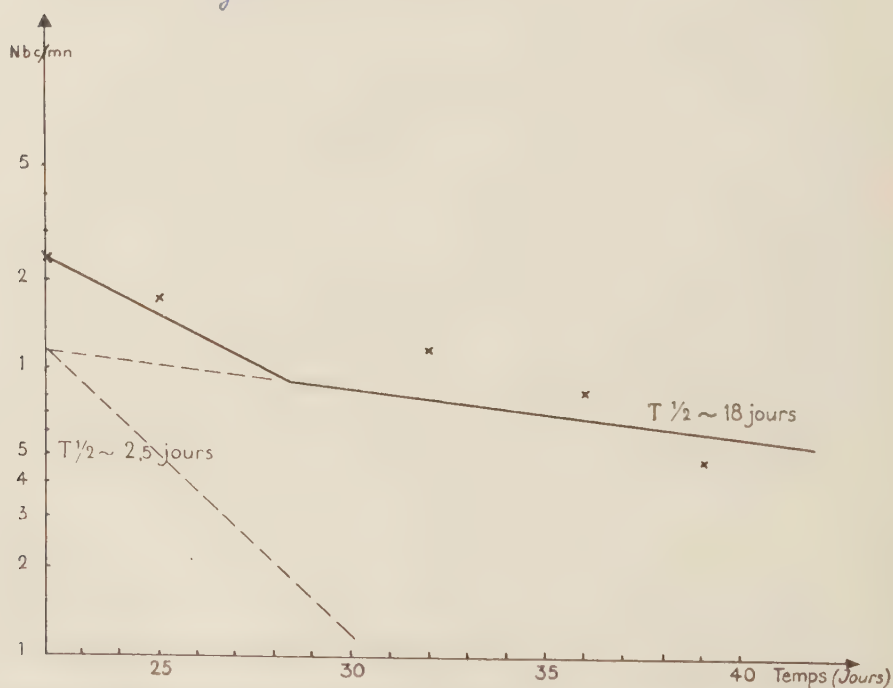


Fig. 8b. — Décroissance de la radio-activité thyroïdienne des rats après arrêt d'administration de la solution radio-active. En pointillé : décomposition en deux droites.

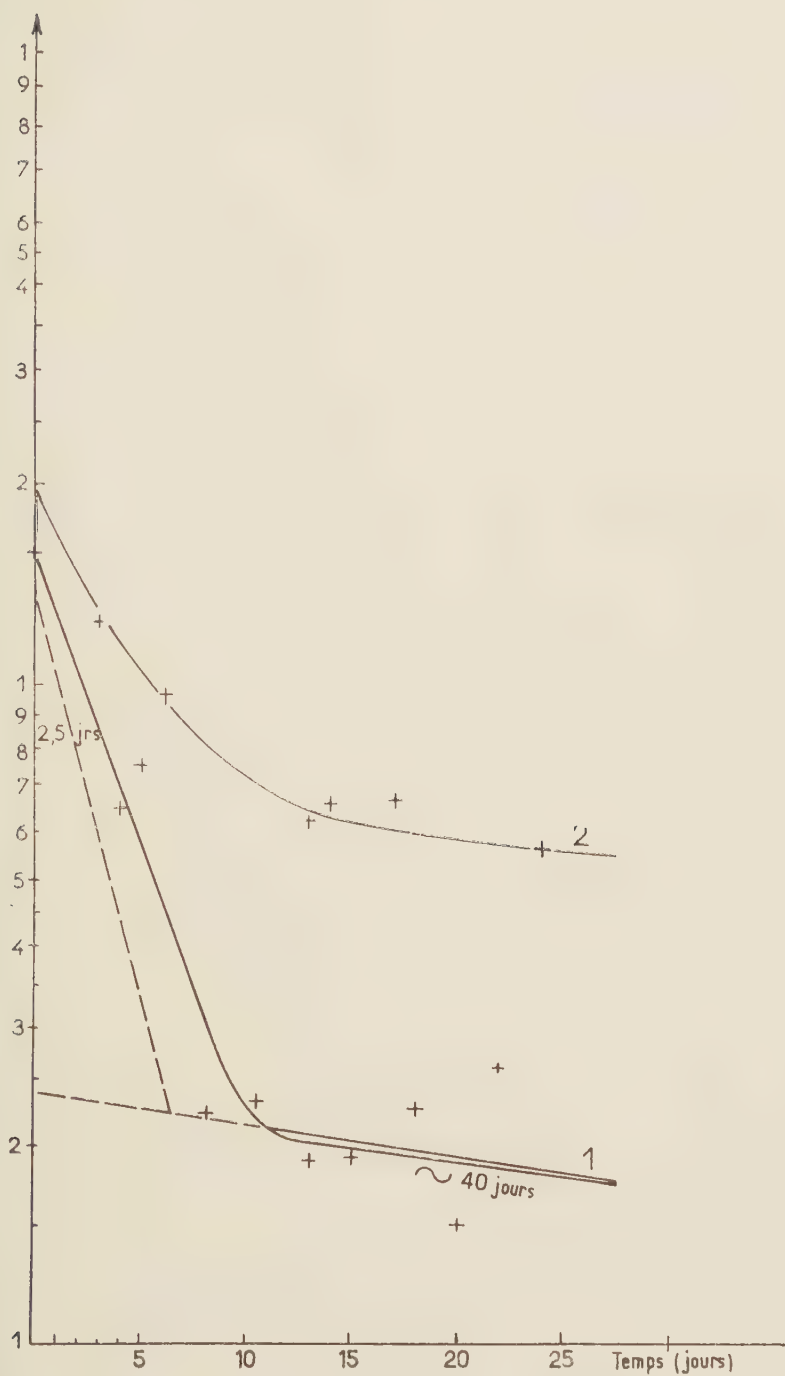


FIG. 8c

1. Témoin (injection unique). En pointillé : décomposition en deux droites.
2. 2^e série d'injections pendant 28 jours.

La décomposition de cette courbe en deux droites indique que 85 p. 100 environ du traceur sont secrétés avec une période de 2,5 jours, 15 p. 100 tracent une fraction d'iode à renouvellement beaucoup plus lent.

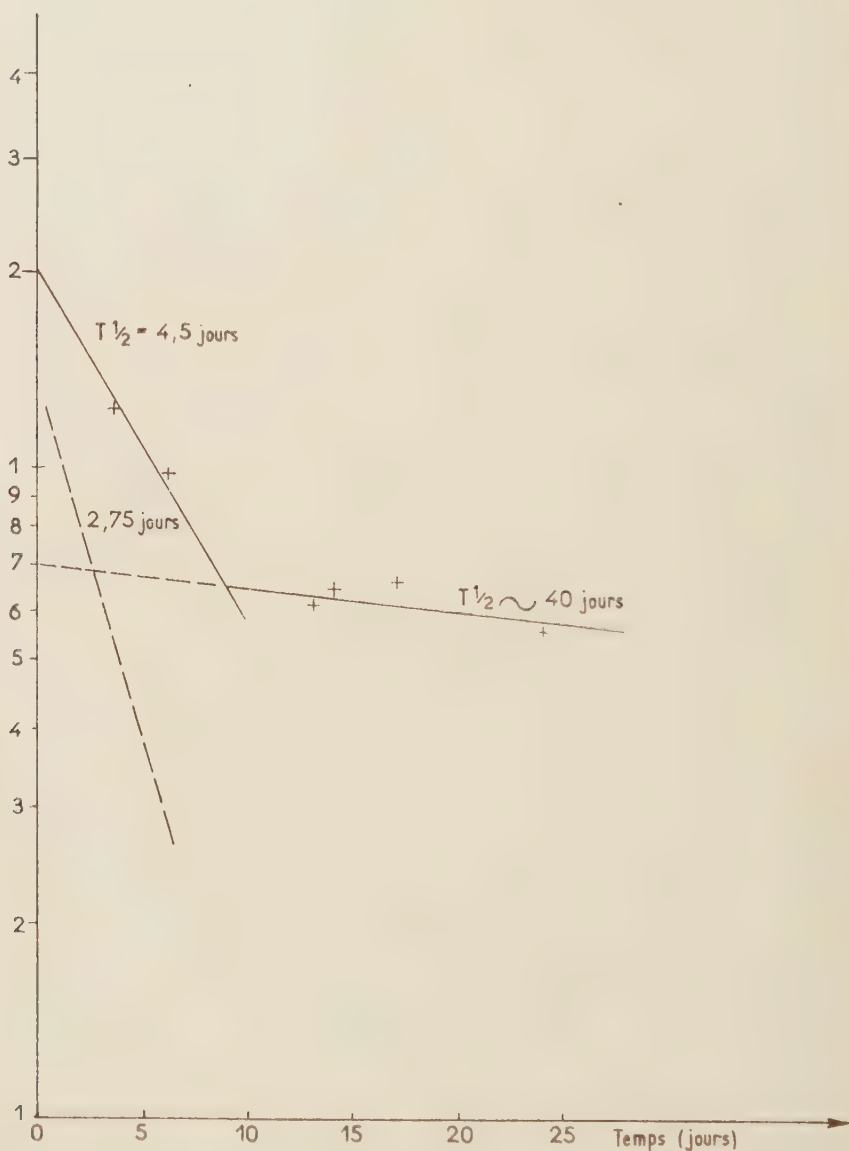


Fig. 8d

Courbe de décroissance de la radio-activité thyroïdienne après arrêt des injections (2^e série). En pointillé : décomposition en deux droites.

b. *Après administration continue :*

Dès les premiers jours qui suivent l'arrêt de l'administration continue, la décroissance est plus lente que chez les témoins : 5 et 6 jours au lieu de 3. Elle se ralentit encore au-delà. La décomposition de la courbe fournit également deux droites : la première de période 2,5 jours, la deuxième beaucoup plus lente, 20 et 40 jours.

La fraction rapide, qui porte sur 85 p. 100 de la radio-activité chez les témoins, ne représente plus que 50 p. 100 pour la première série, 65 p. 100 pour la deuxième. L'administration continue du traceur pendant 20 à 30 jours a donc comme effet l'enrichissement en isotope marqué de la fraction lente du parenchyme.

Malgré les réserves qu'appelle le procédé de décomposition des courbes, son utilisation pour le calcul des données concernant l'iode stable à partir des activités spécifiques donne des résultats intéressants.

Les thyroïdes du premier lot d'animaux de 220 grammes de poids moyen fixent 10 p. 100 de l'iode ingéré : l'alimentation apporte 5 μg d'iode par jour, dont l'activité spécifique pendant l'administration continue du traceur est de 8 840 c/ μg :

$$\left(\frac{44.200}{5 \mu\text{g}} \right),$$

L'activité spécifique de l'iode thyroïdien est, après 21 jours d'ingestion de la solution radio-active, de 2 760 c/ μg :

$$\left(\frac{22.000 \text{ c/mn}}{8 \mu\text{g}} \right),$$

soit 3 fois inférieure à celle de l'iode alimentaire (*). La moitié de l'iode radio-actif, soit 11.000 c mn, marque la fraction rapide de l'iode stable. En admettant que l'activité spécifique de la fraction rapide est égale à celle de l'iode alimentaire, on obtient un « compartiment rapide » de 1,25 μg :

$$\left(\frac{11.000 \text{ c/mn}}{8.840 \text{ c}/\mu\text{g}} \right),$$

soit le 1/7 de l'iode total et une sécrétion quotidienne correspondante de 0,35 μg ($1,25 \times 0,27$, période 2,5 jours). Le « compartiment lent » contiendrait 6,75 μg d'iode, soit les 6/7 et contribuerait à la sécrétion quotidienne avec 0,15 μg ($6,75 \times 0,023$, période 20-40 jours). La somme des quantités sécrétées par les deux compartiments est de 0,5 μg par jour, de même ordre que celle calculée par les autres procédés (0,5 à 0,7 μg).

(*) Les activités spécifiques du sérum, mesurées sur des mélanges de sérums de trois rats sont, au 21^e jour, plus élevées que celles de la thyroïde : 60 000 c par μg d'iode dans le sérum, 36 000 environ par μg dans la thyroïde.

Huit jours après interruption de l'administration de la solution radioactive, les activités spécifiques du sérum et de la thyroïde sont du même ordre de grandeur : 13 à 14 000 c par μg d'iode.

Les thyroïdes du deuxième lot d'animaux, de 360 g de poids moyen, fixent 20 p. 100 de l'iode ingéré. L'alimentation apporte 7,5 μg d'iode environ (30 g de biscuit par animal) avec l'activité spécifique de 2 700 c/ μg :

$$\left(\frac{20.000 \text{ c/mn}}{7,5 \mu\text{g}} \right).$$

Après 28 jours d'administration continue, l'activité spécifique de l'iode thyroïdien reste inférieure à celle de l'iode alimentaire : 1 500 c/ μg :

$$\left(\frac{20.000 \text{ c/mn}}{13 \mu\text{g}} \right).$$

La fraction rapide correspond au tiers environ de l'iode radio-actif et le compartiment rapide de l'iode stable est de 4,5 μg :

$$\left(\frac{12.000 \text{ c/mn}}{2.700 \text{ c}/\mu\text{g}} \right),$$

soit le 1/3 de l'iode total. La sécrétion quotidienne de la fraction rapide est de 1,24 μg (4,5 $\mu\text{g} \times 0,27$) et celle de la fraction lente de 0,15 μg (8,5 $\mu\text{g} \times 0,017$). Soit un total de 1,49 μg , quantité très proche de celle calculée à partir de la vitesse d'entrée thyroïdienne de l'iode : 1,5 μg par jour (7,5 $\mu\text{g} \times 0,20$).

La comparaison entre les 2 lots d'animaux fait ressortir que les thyroïdes du deuxième lot, dont l'activité est plus grande (fixation : 20 p. 100 contre 10 p. 100 pour le premier, sécrétion quotidienne de 1,5 μg contre 0,5 μg), ont un « compartiment rapide » deux fois plus important que celles du premier lot : 35 p. 100 contre 16 p. 100 de l'iode total thyroïdien.

DISCUSSION

Le problème de l'hétérogénéité fonctionnelle de la thyroïde s'est posé à partir de données quantitatives :

1° La comparaison systématique des activités spécifiques de l'iode après injection de radio-iode chez l'homme normal, l'homme hyperthyroïdien et le rat, nous a permis de constater que l'activité spécifique de l'iode sécrété pendant les premiers jours suivant l'injection du traceur est de 2 à 3 fois SUPÉRIEURE à celle de l'iode intrathyroïdien, chez l'homme et le rat normal, de 10 ou 15 fois chez l'homme hyperthyroïdien. Ce phénomène reste paradoxal si l'on admet l'homogénéité fonctionnelle de la glande, ainsi qu'il ressort des considérations sur les activités spécifiques exposées dans notre introduction et du schéma n° 2. Il s'explique par contre aisément si, tenant compte de l'hétérogénéité morphologique et des particularités histologiques du tissu thyroïdien, on envisage l'hypothèse d'hétérogénéité fonctionnelle, selon laquelle le traceur est métabolisé préférentiellement par les fractions les plus actives du parenchyme glandulaire (fig. n° 3);

2° D'autres données quantitatives sont venues renforcer ces constatations.

Si l'on compare d'une manière systématique les quantités d'iode métabolisé à chaque étape, calculées — pour ce qui est de la quantité sécrétée — à partir de la vitesse de sécrétion du traceur et de l'hypothèse de l'homogénéité fonctionnelle de la glande, on arrive à des résultats surprenants : *la quantité d'iode sécrétée apparaît, constamment, comme étant de 2 à 4 fois supérieure à la quantité d'iode fixée par la thyroïde ou métabolisée à la périphérie*. Cette anomalie a été retrouvée pour toutes les espèces examinées (Homme, Rat, Lapin, Cobaye); sa signification est renforcée par les modifications que l'on observe lors des variations de l'état physiologique (92).

Quoique ces mesures rendent l'hypothèse de l'hétérogénéité fonctionnelle extrêmement plausible, cette hypothèse exigeait une confirmation expérimentale directe. Cela d'autant plus que dans la détermination de l'activité spécifique interviennent deux mesures expérimentales de valeur inégale. Les mesures de radio-activité bénéficient d'une précision remarquable du fait de l'introduction rapide et non renouvelée de l'isotope marqué. Par contre, les mesures d'iode stable, lors même que le dosage chimique est effectué dans une zone de précision suffisante, fournissent, du fait du renouvellement continu de l'isotope stable, des résultats moins concluants.

3° Pour rendre les résultats des dosages chimiques aussi indiscutables que les mesures de radio-activité, nous avons empêché le renouvellement de l'iode stable, en administrant aux rats du perchlorate de sodium quelques heures après l'injection du traceur radio-actif. Nous avons laissé sécréter les thyroïdes incapables de renouveler leur iode, pendant quatre jours, et nous avons obtenu, par différence, les quantités sécrétées pour les deux isotopes. Il ressort de nos expériences que le perchlorate ne modifie en rien la vitesse de sécrétion du radio-iode; la radio-activité thyroïdienne décroît de 60 p. 100 en 4 jours, soit avec une période de 3 jours, la même que pour les témoins sans perchlorate. L'iode stable ne décroît que de 30 p. 100 : 2.2 μg en 4 jours, 0.54 μg par jour, pour la thyroïde dont l'entrée est bloquée par le traitement au perchlorate.

L'estimation à partir des activités spécifiques fournit, pour la thyroïde normale qui continue à renouveler l'iode, une valeur légèrement supérieure : 0,6 à 0.75 μg par jour; à partir de la vitesse d'entrée dans la thyroïde, on obtient 0,5 μg par jour.

Ces résultats sont suffisamment précis pour que la réserve formulée plus haut quant à la validité des mesures ne soit plus de mise. Ainsi donc, les différences de vitesse sont un fait incontestable et non pas un artefact. Elles confirment la seule hypothèse susceptible de les expliquer, celle de l'hétérogénéité fonctionnelle de la glande.

Nous sommes donc fondé à affirmer que la glande est différenciée, non seulement au point de vue histologique, ce qui est démontré depuis longtemps, mais aussi du point de vue fonctionnel. En d'autres mots, la glande comporte des vésicules aux cellules inégalement actives. On peut admettre que les vésicules les plus actives renouvellent rapidement leur contenu d'iode, ce

qui se traduit par un métabolisme rapide du traceur récemment introduit, tandis que les vésicules les plus inertes métabolisent peu le traceur, sans que pour cela leur concentration en iode stable, produit d'une longue accumulation, soit inférieure à celle des vésicules actives.

Il n'était pas possible de préciser, à partir de ces expériences, si la différence d'activité des vésicules est fonction uniquement de leurs dimensions ou si elle correspond à des phénomènes biologiques plus complexes, telle une mise au repos complète d'une fraction du parenchyme (parenchyme de luxe);

4° Les résultats des expériences au cours desquelles l'iode radio-actif est administré d'une façon continue pendant 20-30 jours confirment, d'une manière indépendante, les résultats des expériences au perchlorate. La différence des vitesses apparaît clairement et renforce donc l'hypothèse d'hétérogénéité fonctionnelle. Si l'on confronte les courbes d'accumulation avec les résultats des auto-histo-radiogrammes et les courbes de décroissance lorsqu'on arrête l'administration de la solution radio-active, il est même possible de conclure, avec plus de chance d'approcher la vérité, en faveur d'une forme d'hétérogénéité fonctionnelle qui serait le corollaire du parenchyme de luxe. Il s'agirait, en d'autres termes, de concevoir le parenchyme de luxe d'une façon dynamique comme une inégalité fonctionnelle des différentes vésicules.

Des expériences sur des groupes d'animaux différents font apparaître que cette inégalité fonctionnelle est relative et qu'elle est, par exemple, plus accusée chez les sujets présentant une activité glandulaire moins intense.

Cette dernière constatation cadre assez bien avec l'atténuation de ces différences, lors d'une carence en iode, accompagnée d'une intense activité glandulaire (92).

CONCLUSIONS

L'analyse critique des travaux quantitatifs sur le métabolisme de l'iode met en évidence des contradictions entre les diverses mesures expérimentales lesquelles ont amené l'auteur à la conclusion que la thyroïde, organe hétérogène au point de vue morphologique et histochimique, est également hétérogène au point de vue fonctionnel.

Les expériences suivantes, décrites dans le présent mémoire, viennent à l'appui de l'hypothèse d'hétérogénéité fonctionnelle :

1° Pendant les premiers jours qui suivent l'injection d'iode radio-actif au Rat ou à l'Homme, l'iode secrété a des activités spécifiques 3 à 4 fois supérieures à celles de l'iode intrathyroïdien;

2° Les thyroïdes de rat rendues incapables de renouveler leur iode par le perchlorate de sodium secrètent les deux isotopes avec des vitesses diffé-

rentes : l'isotope marqué qui accompagne une dose d'iode récemment introduite est secrété 3 à 4 fois plus vite que l'iode stable, produit d'une longue accumulation.

Pour expliquer ces phénomènes, deux hypothèses sont envisagées :

a. L'ensemble des vésicules thyroïdiennes fonctionne à un taux inversement proportionnel au diamètre, la concentration d'iode étant plus élevée dans les grosses vésicules que dans les petites (hypothèse inspirée des expériences de NADLER, LEBLOND et BOGOROCH) ;

b. Une fraction du parenchyme fonctionne avec les vitesses « tracées » par l'iode radio-actif, le restant correspond à un « parenchyme de luxe ».

Des expériences, au cours desquelles a été étudiée l'accumulation de l'iode radio-actif administré d'une manière continue pendant 30 ou 40 jours, semblent confirmer la seconde hypothèse et permettent de préciser la notion de « parenchyme de luxe ». Elles indiquent, en particulier, qu'il faut concevoir cette notion d'une façon dynamique, comme un fonctionnement inégal des diverses fractions du parenchyme.

BIBLIOGRAPHIE

1. ADLER, *Arch. f. entwicklung-smech.*, 1914, **39**, 21.
2. ALBERT A., *Endocrinol.*, 1951, **48**, 334.
3. ALLEN B. M., *Science*, 1916, **44**, 755.
4. ARON M., *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **102**, 682.
5. ARON M., *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **103**, 145.
6. ARTUNDO A., *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **106**, 137.
7. ASTWOOD E. B. et BISSEL A., *Endocrinol.*, 1944, **34**, 283.
8. BENOIT J., *C. R. Soc. Biol.*, 1927, **57**, 790.
9. BERSON S. A., YALOW R. S., *J. Clin. Investig.*, 1954, **33**, 1533.
10. BIMES C., GERAUD H., PLANEL H., BRU A. et SERRES A., *Ann. Endocrinol.*, 1951, **12**, 593.
11. BORRELL U. et HOLMGREN H., *Acta Endocrinol.*, 1949, **3**, 331.
12. BRAASCH J. W., ALBERT A., KEATING Fr. et BLACK, *J. Clin. Endocrinol.*, 1955, **15**, 732.
13. BROWN-GRANT K. et GIBSON V. G., *J. Physiol.*, 1955, **127**, 352.
14. CHAIKOFF I. L. et TAUROG A., *Annals N. Y. Acad. Sc.*, 1949, **50**, 377.
15. CHATIN A., *C. R. Acad. Sc.*, 1850, **31**, 280.
16. COURRIER R., *C. R. Soc. Biol.*, 1922, **86**, 969.
17. COURRIER R., *C. R. Soc. Biol.*, 1924, **91**, 1277.
18. COURRIER R., *Rev. Fr. Endocrinol.*, 1928, **1**, 10.
19. COURRIER R., HOREAU A., MAROIS M. et MOREL F., *C. R. Soc. Biol.*, 1949, **143**, 935.
20. COURRIER R., HOREAU A., JACQUES J., MAROIS M., MOREL F. et SUE P., *C. R. Acad. Sc.*, 1949, **229**, 275.
21. COURRIER R., HOREAU A., MAROIS M. et MOREL F., *C. R. Acad. Sc.*, 1951, **232**, 776.
22. COURRIER R. et ZIZINE L., *XX^e Congrès Intern. Physiol.*, 1956, 996.
23. COURRIER R., ROCHE J., MICHEL O., MICHEL R. et COLONGE R. A., *C. R. Soc. Biol.*, 1956, **150**, 1125.
24. DEMPSEY E. W. et ASTWOOD E. B., *Endocrinol.*, 1943, **32**, 509.

25. DEMPSEY E. W. et SINGER M., *Endocrinol.*, 1946, **38**, 270.
26. DE ROBERTIS E., *Anat. Rec.*, 1941, **80**, 219.
27. DE ROBERTIS E., *Amer. J. Anat.*, 1941, **68**, 317.
28. DE ROBERTIS E., *Anat. Rec.*, 1942, **84**, 125.
29. DOBYNS B. M. et LENNON B., *J. Clin. Endocrinol.*, 1948, **8**, 732.
30. DVOSKIN S., *Endocrinol.*, 1948, **43**, 52.
31. DVOSKIN S., *Endocrinol.*, 1947, **41**, 220 et **41**, 403.
32. DZIEMIAN A. J., *J. of Cell. and Compar. Physiol.*, 1943, **21**, 339.
33. FINK R. M. et FINK K., *Science*, 1948, **158**, 358.
34. FITZGERALD P. J., *Brookhl. Sympos. Biol.*, 1955, **7**, 220.
35. FLORENTIN P., *Thèse Nancy*, 1932.
36. FOSTER G. L. et SMITH P. E., *J. Amer. Med. Assoc.*, 1926, **87**, 2151.
37. GERSH L. et CASPERSON T., *Anat. Rec.*, 1940, **78**, 303.
38. GILBERT-DREYFUS, AMBROSINO G. et TRIANTAPHYLIDIS E., *Sem. Hôp.*, 1952, **95**.
39. GILBERT-DREYFUS, ZARA M., AMBROSINO G., LEMAIGNEN, TRIANTAPHYLIDIS E. et GINTZBURGER, *Ann. d'Endocr.*, 1951, **12**, 579.
40. GOLDBERG R. C. et CHAIKOFF I. L., *Endocrinol.*, 1949, **45**, 64.
41. GOLDBERG R. C. et CHAIKOFF I. L., *Endocrinol.*, 1951, **48**, 1.
42. GRANT M. R., *Anat. Rec.*, 1931, **49**, 373.
43. GRIESBACH W. E. et PURVES H. D., *Brit. J. Exptl. Path.*, 1945, **26**, 13.
44. GROSS J. H. et LEBLOND C. P., *Science*, 1950, **111**, 605.
45. GROSS J. H., BOGOROCH R., NADLER N. J. et LEBLOND C. P., *Am. J. Roëntgenol. Radium Therapy Nuclear Med.*, 1951, **65**, 420.
46. HOUSSAY B. A., MAZZOCO P. et BIASOTTI A., *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **111**, 82.
47. HOUSSAY B. A., MAZZOCO P. et BIASOTTI A., *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **111**, 401.
48. INGBAR S. H. et FREINKEL H., *J. Clin. Investig.*, 1955, **34**, 808.
49. JOST A., MOREL F. et MAROIS M., *C. R. Soc. Biol.*, 1949, **143**, 142.
50. JUNKMANN K. et SCHOELLER W., *Klin. Woch.*, 1932, 1176.
51. KULL H. A., *Anat. Rec.*, 1926, **133**.
52. LACHIVER F. et LELOUP J., *C. R. Acad. Sc.*, 1955, **241**, 573.
53. LACHIVER F. et LELOUP J., *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1949, **31**, 1128.
54. LAMBERG B. A., *Acta Medica Scand.*, 1953, *Suppl.*, 279.
55. LEBLOND C. P. et SUE P., *Amer. J. Physiol.*, 1940, **134**, 549.
56. LEBLOND C. P., SUE P. et CHAMORRO A., *C. R. Soc. Biol.*, 1940, **133**, 540.
57. LELOUP J. et LACHIVER F., *C. R. Acad. Sci.*, 1955, **241**, 509.
58. LOEB L. et BASSET R. B., *Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.*, 1929, **26**, 860.
59. LOESER A., *Klin. Woch.*, 1931, **10**, 2047.
60. MAC CLENDON J. F., *Endocrinol.*, 1939, **24**, 82.
61. MAC KENZIE C. G. et MAC KENZIE J. B., *Endocrinol.*, 1943, **32**, 185.
62. MAROIS M., *Ann. Endocrinol.*, 1951, **12**, 333.
63. MORTON M. E., PERLMAN I., ANDERSON E. et CHAIKOFF I. L., *Endocrinol.*, 1942, **30**, 495.
64. MOSSER W. B., *Surg. Gynecol. and Obst.*, 1928, **47**, 168.
65. MYANT N. B., *J. of Physiol.*, 1953, **120**, 288.
66. NADLER N. J., *Proc. Histochem. Soc. J. Histochem. and Cytochem.*, 1953, **1**, 377.
67. NADLER N. J., LEBLOND C. P. et BOGOROCH R., *Endocrinol.*, 1954, **54**, 154.
68. NADLER N. J. et LEBLOND C. P., *Brookhl. Sympos. Biol.*, 1955, **7**, 41.
69. PERRY W. F., *Endocrinol.*, 1951, **48**, 643.
70. PONSE K., *Ann. Endocrinol.*, 1951, **12**, 266.
71. POTTER G. D., TAUROG A. et CHAIKOFF I. L., *Endocrinol.*, 1956, **59**, 12.
72. PURVES H. D. et GRIESBACH W. E., *Endocrinol.*, 1946, **39**, 274.
73. RIGGS D. S., *Pharmacol. Rev.*, 1952, **4**, 284.
74. ROCHÉ J., MICHEL R., MICHEL O., DELTOUR G. H. et LISSITZKY S., *C. R. Soc. Biol.*, 1950, **144**, 917.

- 75₁. ROCHE J., JUTISZ M., LISSITSKY S. et MICHEL R., *C. R. Soc. Biol.*, 1950, **144**, 1321.
- 75₂. ROCHE J., DELTOUR G. H., MICHEL R. et LISSITZKY S., *C. R. Soc. Biol.*, 1950, **144**, 1647.
76. SCHUCHNER H., FRANKLIN A. L. et CHAIKOFF I. L., *J.B.C.*, 1943, **151**, 191.
77. SEVERINGHAUS A. E., *Physiol. Rev.*, 1937, **17**, 556.
78. SMITH P. E. et SMITH I. P., *Anat. Rec.*, 1922, **23**, 38.
79. SMITH P. E., *J. Amer. Med. Assoc.*, 1927, **88**, 158.
80. STANBURY J. B., BROWNELL G. L., RIGGS D. S., PERINETTI H., DEL CASTILLO E. et ITOIZ J., *J. Clin. Endocrinol.*, 1952, **12**, 191.
81. STERLING K., LASHOF J. C. et MAN E. B., *J. Clin. Investig.*, 1954, **33**, 1031.
82. STEVENS C. E. et d'ANGELO S. A., *Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.*, 1952, **85**, 633.
83. STEWAR F. C., BIDWELL R. G. S. et YEMM E. W., *Nature*, 1956, **178**, 734.
84. STEWAR F. C., BIDWELL R. G. S. et YEMM E. W., *Nature*, 1956, **178**, 789.
85. TAUROG A., CHAIKOFF I. L. et FELLER D. D., *J. Biol. Chem.*, 1947, **171**, 189.
86. TAUROG A., TONG W. et CHAIKOFF I. L., *J. Biol. Chem.*, 1950, **184**, 83.
87. TRIANTAPHYLIDIS E. et AMBROSINO G., *J. Physiol.*, 1955, **47**, 373.
88. TRIANTAPHYLIDIS E., AMBROSINO G., TUBIANA M. et CUKIER R., *Ann. Endocrinol.*, 1955, **16**, 733.
89. TRIANTAPHYLIDIS E., AMBROSINO G., TUBIANA M. et CUKIER R., *J. Physiol.*, 1956, **48**, 726.
90. TRIANTAPHYLIDIS E., *XX^e Congrès Intern. Physiol.*, 1956, 895.
91. TRIANTAPHYLIDIS E., *Sem. Hôp. Biol. et Pathol.*, 1957, **4**, 1145-1165.
92. TRIANTAPHYLIDIS E., *Arch. Sc. Physiol.*, 1958, **12**, 245.
93. TUBIANA M. et SUNG, *Sem. des Hôpitaux*, 1951, **27**, 2376.
94. UHLENHUTH E. et SCHWARTZBACH S., *Anat. Rec.*, 1926, **34**, 119.
95. VANDERLAAN J. E. et VANDERLAAN W. P., *Endocrinol.*, 1947, **40**, 403.
96. WAHLBERG P., *Acta Endocrinol.*, 1955, Suppl. **23**, 15.
97. WELCH H., *Agr. Exp. Sta. Bul.*, 1928, **124**, 1.
98. WINTON F. R. et HOGBEN L., *Quart. J. Exp. Physiol.*, 1923, **13**, 309.
99. WOLF J., *Endocrinol.*, 1951, **48**, 284.
100. WOOD J. L. et WILLIAMS E. F., *J. Biol. Chem.*, 1949, **177**, 59.
101. WYNGAARDEN J. B., WRIGHT B. M. et WAYS P., *Endocrinol.*, 1952, **50**, 537.
102. WYNGAARDEN J. B., STANBURY J. B., RAPP B., *Endocrinol.*, 1953, **52**, 568.

HÉTÉROGÉNÉITÉ FONCTIONNELLE DE LA GLANDE THYROÏDE

II. HÉTÉROGÉNÉITÉ FONCTIONNELLE ET ASPECTS QUANTITATIFS DU MÉTABOLISME DE L'IODE CHEZ L'HOMME, LE RAT, LE LAPIN ET LE COBAYE

par

E. TRIANTAPHYLLIDIS

Laboratoire de Physique des Rayons X

(Mémoire reçu le 30 avril 1958)

INTRODUCTION

Les expériences décrites dans un précédent mémoire (45) mettent en évidence l'hétérogénéité fonctionnelle de la glande thyroïde. Dans les conditions physiologiques moyennes, chez le Rat comme chez l'Homme, l'hétérogénéité fonctionnelle se manifeste par la différence entre la vitesse de sécrétion de l'iode récemment introduit, qu'accompagne le traceur radio-actif, et celle de l'isotope stable, longuement accumulé dans la glande. Ainsi, l'iode radio-actif capté par la thyroïde « trace » la sécrétion du tiers environ de l'iode thyroïdien, pendant les 8 à 10 jours qui suivent l'injection, aussi bien sur la thyroïde normale que sur celle bloquée au perchlorate de sodium. L'étude de l'accumulation thyroïdienne de l'iode, dans les expériences où le traceur est administré de façon continue, laisse supposer l'existence de deux compartiments au moins qui métabolisent l'iode avec des vitesses différentes. Ces expériences semblent infirmer les conclusions de NADLER, LEBLOND et BOGOROCH (24, 25), qui réduisent l'hétérogénéité fonctionnelle à l'hétérogénéité tissulaire : à l'aide d'une étude statistique du métabolisme de l'iode au niveau des vésicules individuelles, ces auteurs dégagent une loi de proportionnalité simple entre le fonctionnement d'une vésicule et le nombre de cellules qui la bordent. Cette loi ne peut pas résoudre les difficultés théoriques résultant de la différence des vitesses de sécrétion entre le traceur et l'isotope stable, différence que nos expériences ont mise en évidence.

L'hypothèse qui, pour nous, concilie le mieux l'ensemble des faits expérimentaux est celle du parenchyme de luxe, conçue d'une façon dynamique : à l'état physiologique moyen, une fraction seulement du tissu thyroïdien fonctionne avec la vitesse « tracée » par l'iode radio-actif; une grande partie du parenchyme contenant les $\frac{2}{3}$ ou plus de l'iode, métaboliserait à un taux moindre, sans qu'elle soit, pour autant, dans un état de repos complet. En d'autres termes, d'après notre hypothèse, une inégalité fonctionnelle des cellules s'ajouterait à l'inégalité fonctionnelle des vésicules — résultat de l'hétérogénéité morphologique.

1° Dans le présent mémoire, nous rendrons compte d'expériences qui, incidemment, nous aideront à opter pour l'une ou l'autre de ces hypothèses.

Le fonctionnement inégal des cellules, admis par notre hypothèse du parenchyme de luxe, suppose des différences entre les cellules, soit dans la concentration en hormone thyroïdienne hypophysaire (T.S.H.), soit dans la réactivité à un même taux d'hormone.

Les travaux morphologiques (2, 3, 26) et histochimiques (8) indiquent, par ailleurs, une tendance à l'égalisation fonctionnelle des cellules lors d'une intense stimulation hypophysaire, tandis que l'hétérogénéité tissulaire persiste, pour ce qui est du nombre de cellules bordant chaque vésicule.

La persistance de l'hétérogénéité fonctionnelle lors de la stimulation hypophysaire plaiderait donc en faveur de l'hypothèse inspirée des expériences de NADLER, LEBLOND et BOGOROCH, sa disparition serait un argument en faveur de notre deuxième hypothèse, celle du parenchyme de luxe.

Nous avons réalisé l'hypersecrétion de T.S.H. en soumettant les animaux à une carence iodée. Nous avons recherché l'hétérogénéité fonctionnelle par la mesure de l'activité spécifique de l'iode thyroïdien et de l'iode sécrété, d'une part, par la comparaison des vitesses d'entrée et de sortie thyroïdienne de l'iode, d'autre part (voir premier mémoire);

2° Nous compléterons l'étude de l'hétérogénéité fonctionnelle par la recherche de ses manifestations au cours d'une épreuve de saturation avec des doses légèrement supraphysiologiques d'iode.

Les phénomènes observés dans les cas à la limite du physiologique — carence, saturation — montreront la nécessité d'une meilleure définition de l'état physiologique moyen;

3° Une autre confirmation indirecte de l'hétérogénéité fonctionnelle de la thyroïde sera apportée par la comparaison des quantités d'hormone thyroïdienne métabolisée au niveau des organes périphériques et celle sécrétée par la thyroïde lorsque cette dernière est calculée à partir de la notion d'hétérogénéité.

Les expériences que nous rappellerons dans ce chapitre nous permettront d'étendre la notion d'hétérogénéité fonctionnelle à d'autres domaines, ce qui nous incitera à soulever certains problèmes méthodologiques de l'utilisation des isotopes dans les milieux biologiques;

4° Nous terminerons ce mémoire par une comparaison des données quantitatives du métabolisme de l'iode entre les quatre espèces animales étudiées : l'Homme, le Rat, le Lapin et le Cobaye; comparaison importante au point de vue méthodologique;

5° En annexe, nous proposerons un modèle de calcul pour le cycle de l'iode, qui tient compte de la complexité des phénomènes physiologiques.

TECHNIQUES EXPÉRIMENTALES

Les animaux utilisés sont :

— *des rats* blancs, adultes, mâles, de 220 grammes de poids moyen, gardés à une température de $22^{\circ} \pm 1$ et à un régime stable 6 semaines au moins avant l'expérience;

— *des lapins* de 2 kilogrammes de poids moyen;

— *des cobayes* de 400 grammes;

— *des hommes normo-thyroïdiens*.

Le régime :

Le régime des rats est composé de biscuits Causse, contenant 0,2 à 0,3 milligrammes d'iode par kilogramme.

Pour les expériences nécessitant des régimes riches en iode, nous avons utilisé les biscuits Séro-Labo, qui contiennent, grâce à la farine de poisson, 3 à 4 milligrammes d'iode par kilogramme.

Pour les expériences nécessitant un régime pauvre en iode, nous avons utilisé l'avoine et les carottes :

Avoine	0,015 $\mu\text{g/g}$
Carottes.	0,023 $\mu\text{g/g}$

Avec l'eau potable (0,015 $\mu\text{g/cc}$), ce régime réalise un apport alimentaire de 0,6 à 0,7 μg par jour (*) :

Avoine (15 g $\times$ 0,015).....	0,22 μg
Carottes (5 g $\times$ 0,023).....	0,12 μg
Eau (20 $\text{cm}^3 \times$ 0,015).....	0,30 μg
	0,64 μg

Les autres techniques (mesures de radio-activité, dosages chimiques, etc., ont été décrites dans un précédent mémoire (45).

(*) Dans des expériences en cours, un régime standard est utilisé, auquel on ajoute de l'iodure de potassium chimiquement pur. Les résultats obtenus confirment les expériences décrites ici.

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

1° LA VITESSE DE SÉCRÉTION DE L'IODE CHEZ LE RAT SOUMIS À UN RÉGIME PAUVRE EN IODE.

15 rats soumis au régime pauvre en iode depuis six semaines reçoivent une injection traceuse d'iode radio-actif. Ils sont sacrifiés, par groupe de 3, tous les 1 ou 2 jours.

On dose l'iode radio-actif et stable des thyroïdes et du sérum.

En rendant compte des résultats de cette expérience, nous serons amenés à les comparer constamment à ceux de l'expérience décrite au premier mémoire sur les rats recevant une alimentation 8 fois plus riche en iode. Nous allons utiliser la lettre A pour indiquer le groupe soumis au régime de 0,6 μg d'iode par jour et la lettre B pour indiquer les rats soumis au régime de 5 μg d'iode.

L'iode stable de la thyroïde et du sérum.

L'iode stable thyroïdien, dosé sur des mélanges de thyroïdes de 6 animaux, est de 1,5 μg par thyroïde en moyenne, soit 6 fois inférieur à celui des animaux recevant un régime 8 fois plus riche en iode.

L'iode protéinique plasmatique 127 est de 1,7 μg pour 100 centimètres cubes en moyenne, approximativement égal à celui des rats du groupe B.

Les vitesses métaboliques de l'iode radio-actif.

Le pourcentage d'iode fixé dans la thyroïde est de 70 p. 100 de la dose injectée en moyenne, soit 7 fois plus élevé que celui des rats du groupe B.

La vitesse de sécrétion de l'iode radio-actif est, pour le groupe A, du même ordre que pour le groupe B, soit de 2,5 à 3 jours (fig. 1).

Les activités spécifiques de l'iode plasmatique sont, au 4^e jour, inférieures à celles de l'iode thyroïdien. Les deux activités spécifiques se rapprochent par la suite, celles du sérum restant, le 8^e jour, inférieures à celles de la thyroïde.

Au tableau I, nous avons porté les activités spécifiques de l'iode plasmatique et thyroïdien pour les deux groupes de rats.

Calcul des quantités d'iode fixé et secrété par la thyroïde.

La quantité fixée représente, en moyenne, 70 p. 100 d'une quantité de 0,65 μg apportée par l'alimentation quotidienne, soit environ 0,45 μg par jour.

La quantité secrétée calculée à partir de la vitesse de sécrétion de l'iode radio-actif et la notion d'homogénéité thyroïdienne est de $1,5 \times 0,25$, environ 0,4 μg d'iode par jour.

TABLEAU I

La radioactivité thyroïdienne en p. 100 de la dose et la radioactivité plasmatique en p. 100 pour 100 cm³; les activités spécifiques en p. 100 de la dose injectée par µg d'iode

P. 100 DE LA DOSE	GROUPE A : RÉGIME PAUVRE		GROUPE B : RÉGIME RICHE
	4 ^e JOUR	8 ^e JOUR	4 ^e JOUR
Thyroïde.....	38	13,5	5,05
Sérum (100 cm ³).....	25	12,5	2,6
<i>Activités spécifiques :</i>			
Thyroïde.....	25	9	0,65
Sérum.....	14,7	7,5	1,45

Cette quantité est très proche de la quantité *réellement* sécrétée par les thyroïdes des rats du groupe B, mais très différente de celle calculée pour ce groupe selon les mêmes principes que ci-dessus.

Ainsi qu'il ressort également de la mesure des activités spécifiques, chez le rat soumis à un régime comportant un apport iodé faible, la vitesse de sécrétion du traceur ne dépasse pas la vitesse moyenne de sécrétion de l'isotope stable, contrairement à ce qui se passe chez l'animal soumis au régime moyen.

Les résultats de ces expériences viennent à l'appui de l'hypothèse du « parenchyme de luxe dynamique ». Tout se passe, en effet, comme si certaines fractions du parenchyme qui, dans les conditions physiologiques moyennes, peuvent fonctionner à un taux moins élevé que d'autres, sont tout aussi fortement sollicitées que le reste de la glande, du fait même de la pauvreté du régime. Nous voyons ici apparaître, dans un cas limite, une homogénéité fonctionnelle, qu'il serait justement hasardeux d'extrapoler aux phénomènes physiologiques moyens.

2° LA SÉCRÉTION THYROÏDIENNE DES RATS SOUMIS À UN RÉGIME DIX FOIS PLUS RICHE EN IODE QUE LE RÉGIME HABITUEL.

Ces résultats obtenus sur un cas limite nous incitaient à étudier de plus près les mêmes phénomènes dans le cas contraire, c'est-à-dire chez les animaux soumis à un régime particulièrement riche en iode.

Notons, dès l'abord, que ces expériences se démarquent par rapport aux expériences tendant à saturer la thyroïde, du fait que nous avons cherché le cas extrême, mais dans les limites physiologiques.

Nous avons soumis 60 rats, appartenant au groupe des animaux utilisés pour les expériences précédentes, à un régime contenant 2,5 à 3 μg d'iode par gramme, soit un apport quotidien de 50 à 60 μg d'iode.

Toutes les 2 à 3 semaines, nous avons injecté de l'iode radio-actif à des lots de 3 rats et mesuré la radio-activité thyroïdienne des 24 heures. Nous avons dosé également l'iode stable des thyroïdes d'un lot de rats, la 6^e semaine du régime.

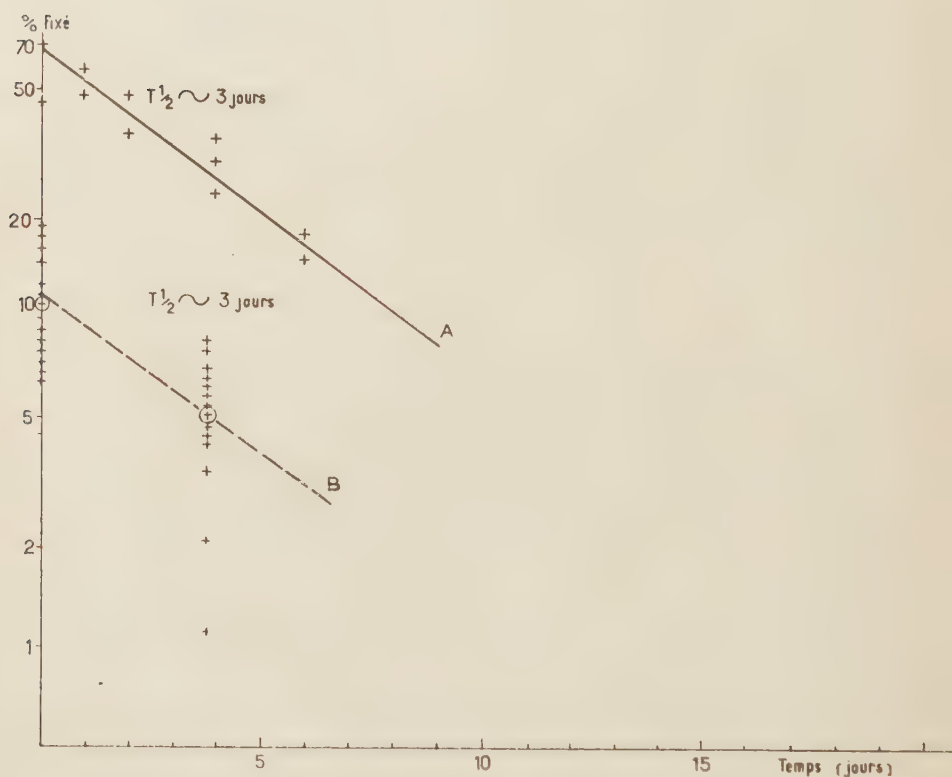


FIG. 1

Radio-activité thyroïdienne de rats recevant 0,6 μg d'iode par jour (courbe A)
et 5 μg par jour (courbe B)

Un groupe de 6 rats a reçu l'iode radio-actif mélangé à l'eau potable pendant la 7^e semaine de l'expérience : les thyroïdes ont été soumises à l'auto-histo-radiographie, d'après la technique décrite dans le premier mémoire (45).

À la fin de la 8^e semaine, nous avons remplacé le régime particulièrement riche en iode par le régime habituel de nos rats (0,25 $\mu\text{g}/\text{g}$) et continué les mesures pendant trois semaines encore.

RÉSULTATS

La fixation de l'iode radio-actif.

Durant les 6 premières semaines du nouveau régime, le pourcentage d'iode radio-actif fixé est le même qu'auparavant : 10 p. 100 de la dose injectée. A la fin de la 6^e semaine, le pourcentage fixé baisse rapidement, 5 p. 100 à la 7^e semaine, 1 à 2 p. 100 la 8^e.

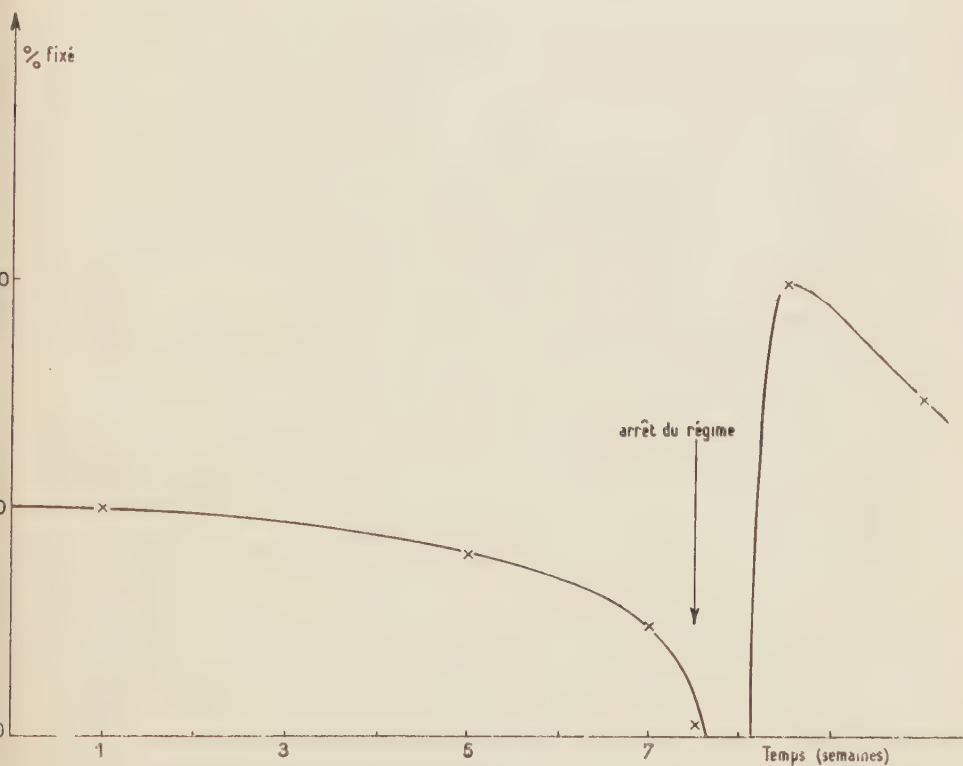


FIG. 2

Fixation thyroïdienne de rats avec régime de 50 μ g d'iode par jour

Après interruption du régime très riche en iode et le retour au régime habituel apportant 4 à 5 μ g d'iode par jour, le pourcentage fixé reste très faible pendant 3-4 jours : 1-2 p. 100. Il augmente ensuite et atteint, en 6 jours, des valeurs supérieures à celles correspondant à l'équilibre d'avant l'expérience : 31 p. 100 en moyenne (6 rats). Au-delà de la 2^e semaine, il revient vers sa valeur initiale (21 p. 100 en moyenne sur 5 rats le 10^e jour).

La figure 2 résume les résultats des mesures thyroïdiennes.

L'iode stable thyroïdien, dosé sur trois rats sacrifiés la 6^e semaine, est de 12,5 μg en moyenne, soit une fois et demie celui des rats soumis au régime moyen (8 μg en moyenne).

L'iode thyroïdien a donc, augmenté d'environ 1 μg par semaine.

Quantités d'iode métabolisées quotidiennement.

Le maintien, pendant 6 semaines, du niveau antérieur de fixation de l'iode radio-actif (10 p. 100), indique une augmentation considérable de la quantité d'iode fixé : 10 p. 100 de 50 μg , soit 5 μg environ par jour. Cette quantité est 10 fois supérieure à celle mesurée dans les expériences précédentes. La quantité secrétée, quoique légèrement inférieure à celle fixée (accumulation lente d'iode par la thyroïde) est très élevée : environ 5 μg par jour.

La vitesse de sécrétion de l'iode, calculée à partir de la notion d'homogénéité fonctionnelle, ne dépasse pas la vitesse de captation.

La thyroïde se sature la 7^e semaine, et ne fixe plus que 1 à 4 p. 100 de la dose ingérée, soit 0,5 à 2 μg par jour.

Sur les auto-histo-radiogrammes, la radio-activité est localisée dans la zone périphérique des vésicules. Mais le noircissement est d'un même ordre de grandeur pour l'ensemble des vésicules (fig. 3).

Comme dans le cas de l'animal carencé, chez l'animal en voie de saturation, à l'autre extrême du physiologique, le phénomène d'hétérogénéité fonctionnelle s'atténue. On ne peut le mettre en évidence que dans les conditions physiologiques moyennes.

3^o COMPARAISON DES QUANTITÉS D'IODE SECRÉTÉES PAR LA THYROÏDE ET DE CELLES DE THYROXINE MÉTABOLISÉES À LA PÉRIPHÉRIE (HOMME, RAT ET LAPIN).

Théoriquement, on pouvait se demander dans quelle mesure des expériences sur le métabolisme périphérique des hormones thyroïdiennes viendraient confirmer la notion d'hétérogénéité fonctionnelle. A cette fin, nous avons calculé sur la base de nos résultats expérimentaux antérieurement publiés (9, 39 à 43), les quantités de thyroxine métabolisées quotidiennement. La thyroxine étant, au point de vue quantitatif, la principale hormone secrétée par la thyroïde dans les conditions physiologiques moyennes, la quantité de thyroxine métabolisée est, pratiquement, égale à la quantité d'iode secrété (*).

(*) La sécrétion d'iode non hormonal est négligeable à l'échelle de ce calcul.

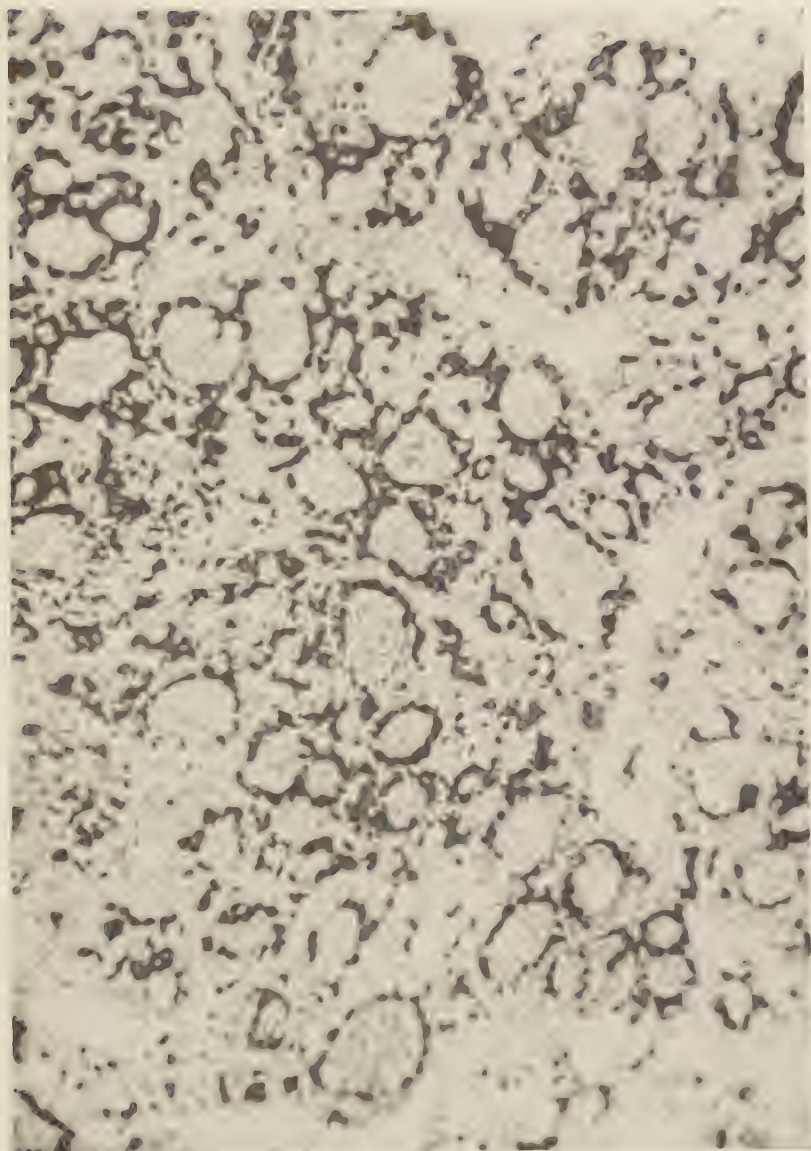


FIG. 3

Auto-histo-radiographie de coupes de tissu thyroïdien de rats soumis à un régime très riche en iode, recevant l'iode radio-actif dans l'eau potable depuis 4 jours

Voici, brièvement exposés, les résultats des expériences concernant les vitesses de métabolisme périphérique de la thyroxine chez l'Homme, le Lapin, le Rat et le Cobaye.

La majeure partie de la thyroxine est éliminée par deux voies : fécale (13, 14), sous forme de thyroxine et de divers produits du métabolisme hépatique de celle-ci (27 à 31, 34 à 36); urinaire, sous forme d'iodure, pro-

% de thyroxine
éliminée par jour

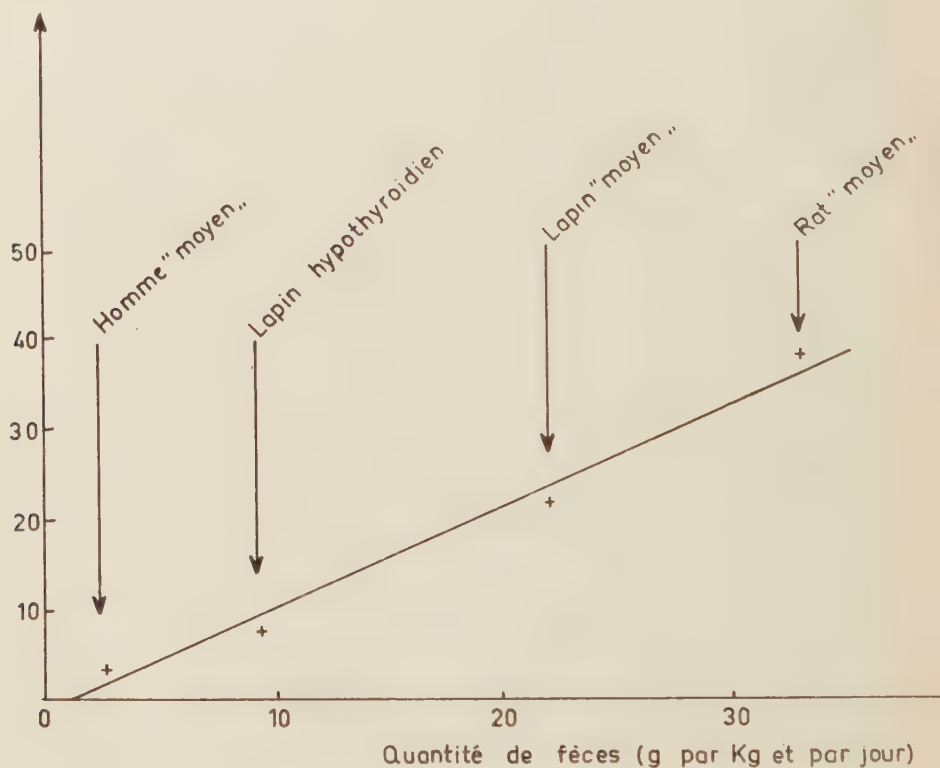


Fig. 4

Élimination fécale de la thyroxine en fonction du volume fécal moyen de l'espèce

duit de la déshalogénéation tissulaire. Chez le rat, une fraction importante est éliminée dans les urines sous forme de dérivé pyruvique (27 à 31).

L'élimination fécale est prédominante dans les petites espèces. Elle porte sur les neuf dixièmes de la thyroxine quotidiennement métabolisée chez le Lapin, sur les deux tiers chez le Rat, le tiers chez l'Homme (10, 11, 39 à 43). Elle est proportionnelle au volume fécal moyen de l'espèce par kilogramme de poids corporel (fig. 4). Elle est accélérée, dans le cas des petites espèces,

après injection de doses supraphysiologiques (11, 39). Le mécanisme de cette accélération semble faire intervenir l'augmentation du volume fécal (43). Ce dernier phénomène pourrait entraîner une diminution de la réabsorption intestinale de la thyroxine participant au cycle entéro-hépatique (5). Il serait à rapprocher de l'action tonique de la thyroxine sur l'intestin (38) plutôt que de la sensibilisation à l'action de l'adrénaline par la thyroxamine, produit de décarboxylation de la thyroxine, mis en évidence par O. THIBAUT, LACHAZE et HARINGTON (12, 15, 37).

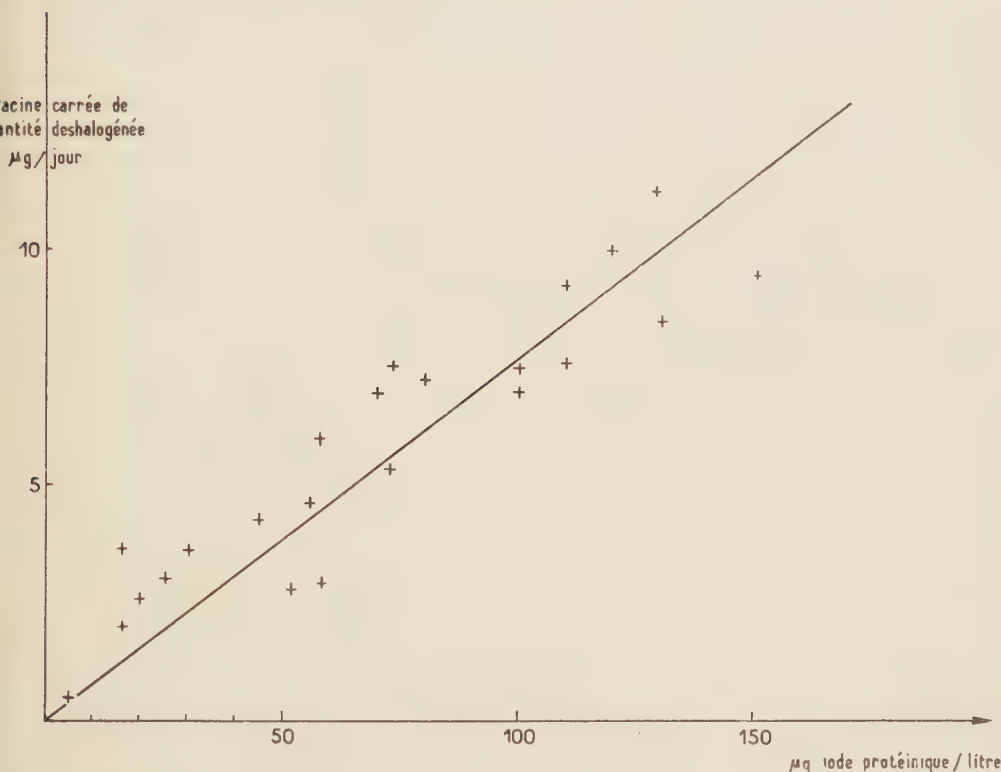


FIG. 5

Deshalogénation en fonction de la concentration plasmatique d'iode protéinique (homme)

D'autre part, l'accélération de l'élimination lors de la surcharge hormonale rend mieux compte de l'efficacité des petites doses répétées de thyroxine constatée par LE BRETON et SCHAEFFER (18, 23).

La deshalogénation porte sur les deux tiers de la thyroxime métabolisée chez l'Homme, sur la dixième partie chez le Lapin et le Rat. Étant proportionnelle au carré de la concentration plasmatique (fig. 5), elle est accélérée lors de la surcharge hormonale.

Les mesures de déshalogénéation comportent quelques aléas. Si le phénomène de déshalogénéation a lieu dans tous les tissus, la vitesse de pénétration de la thyroxine dans les divers organes n'est pas la même. Elle est plus rapide dans les organes à métabolisme général actif (foie, rein : de l'ordre de quelques heures), plus lente dans les organes à métabolisme protéinique lent [muscles : de l'ordre de quelques jours pour les petits animaux, de quelques dizaines de jours pour l'Homme] (*). Le niveau de cet équilibre est également variable. Nos dosages d'iode stable dans le sérum et les organes des divers animaux montrent des différences très grandes de la concentration en iode des tissus des différentes espèces, mais le rapport de la concentration atteinte dans un tissu à celle du plasma, est caractéristique du tissu considéré et il est assez constant pour chaque organe : 1.5 environ pour le foie, 2 à 3 pour les reins, 0.8 à 0.9 pour les muscles (tableau II).

TABLEAU II

Concentration en iode 127 et radioactivité des organes du rat et du cobaye après injection de thyroxine ou d'iodeure marqué (moyennes sur 3 animaux)

Radioactivité $\frac{\text{g de tissu}}{\text{g de plasma}}$ après injection de thyroxine marquée aux rats					Radioactivité $\frac{\text{g de tissu}}{\text{g de plasma}}$ après injection d'iodeure marqué aux cobayes
ORGANE	TEMPS APRÈS INJECTION (en jours)				
	1	2	3	5	
Muscle.....	0,39	0,52	0,56	0,68	0,32
Cerveau.....	0,44	0,9	0,78		0,8
Rate.....	0,7	0,9	1,22		0,7
Rein.....	2,58	4	4,32	5,4	3
Foie.....	2,5	3,06	3,14	3,32	1,8

Concentration en iode 127 (stable) exprimée en $\frac{\text{g de tissu}}{\text{g de plasma}}$		
ORGANE	RAT	COBAYE
Muscle.....	0,9	0,4
Cerveau.....	6	0,8
Rate.....	1,4	1,8
Rein.....	6,3	4
Foie.....	1,4	1,7
Moelle.....	1,7	

(*) A confronter avec les mesures des vitesses métaboliques des acides aminés marqués au C_{14} (46).

Le calcul précis de la vitesse de déshalogénéation aurait dû être fait à partir de mesures effectuées à l'équilibre. Pratiquement, on ne peut mesurer que les vitesses caractérisant la période qui précède l'équilibre. En d'autres termes, les vitesses mesurées sont essentiellement les vitesses des organes les plus actifs au point de vue métabolique.

Pour obvier à la difficulté de mesurer les vitesses à l'équilibre, nous avons rapporté à tout instant les quantités déshalogénées aux volumes de diffusion correspondants. A la fin de la phase de diffusion rapide vers les liquides interstitiels et les cellules des organes métaboliquement très actifs, ce volume correspond à 20 ou 25 p. 100 du poids corporel.

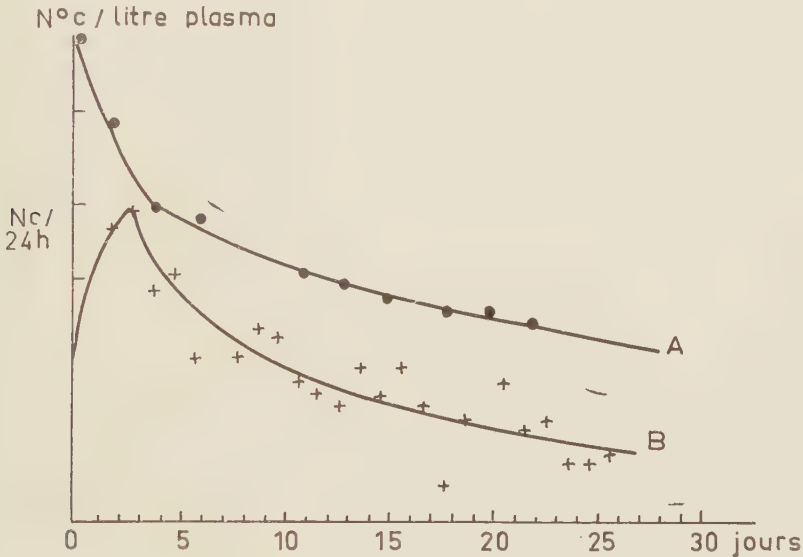


Fig. 6

Évolution de la radio-activité plasmatique (courbe A) et de la radio-activité urinaire (courbe B), après injection de *L*-thyroxine marquée pure chez l'homme

La lenteur de la diffusion ultérieure, vers les cellules des organes métaboliquement moins actifs, accorde aux estimations une précision suffisante. Les courbes de la fig. 6 représentent la radio-activité plasmatique (thyroxine) et urinaire (iodure de la déshalogénéation) chez l'Homme normal, pendant les 4 semaines qui suivent l'injection de l'hormone marquée. Les deux courbes ne sont pas parallèles; mais leur écart devient faible après la phase rapide de la diffusion (48^e heure environ).

A partir d'une synthèse de ces mesures, nous avons pu calculer le métabolisme périphérique pour chaque espèce. Au tableau III figurent les résultats de nos expériences antérieures qui ont servi à ce calcul, ainsi que les résultats du calcul pour l'Homme, le Lapin et le Rat. A partir de la concentration

TABLEAU III

Quantités de thyroxine métabolisées chez l'Homme, le Lapin et le Rat

ESPECE	POIDS MOYEN de l'espèce (kg)	CONCENTRATION d'iode protéinique plasmatique ($\mu\text{g/lire}$)	VOLUME de diffusion rapide de la thyroxine (litres)	QUANTITÉ GLOBALE d'iode protéinique en équilibre rapide (μg)	VOLUME FÉCAL quotidien (g/kg de poids)	P. 100 THYROXINE éliminée par jour dans fécès	P. 100 MÉSALOGÈNE (par jour)	P. 100 MÉSAROLISÉ par jour (total)	QUANTITÉ THYROXINE métabolisée par jour (μg)	DEMI-VIE THYROXINE (jours)
Homme.....	60	60	12	720	2,5	2,5	1	7,5	55	9 à 10
Lapin.....	3	20	0,65	13	22	15 à 20	2	17	2,2	1
Rat.....	0,2	20	0,015	0,9	33	30	2 à 3	45	0,4	1 à 2

plasmatique de l'iode hormonal stable et du volume de diffusion rapide de la thyroxine radio-active, nous avons calculé la quantité d'iode hormonal en équilibre rapide, touchée par le métabolisme des organes les plus actifs. A partir de cette valeur et de la somme des pourcentages de la thyroxine radio-active métabolisée par jour sur chaque voie métabolique, nous avons calculé les quantités pondérales de thyroxine métabolisées quotidiennement (*).

Les quantités de thyroxine métabolisée à la périphérie ainsi calculées sont d'un même ordre de grandeur que celles obtenues à partir de l'expérience au perchlorate de sodium, chez le Rat (1^{er} Mémoire), c'est-à-dire 3 à 4 fois inférieures à celles calculées à partir de la vitesse de sécrétion de l'iode radio-actif et de l'hypothèse de l'homogénéité.

Chez l'Homme, nous n'avions pas pu mesurer directement la quantité d'iode stable sécrété: les activités spécifiques de l'iode sécrété étant, d'après nos mesures, supérieures à celles de l'iode thyroïdien dans les mêmes proportions que chez le Rat, il y avait lieu de supposer que l'hétérogénéité joue dans le même sens chez l'Homme et chez le Rat. Si notre hypothèse n'avait pas été correcte, la quantité d'hormone sécrétée, ainsi estimée théoriquement, eût pu être infirmée par les mesures de la quantité métabolisée à la périphérie. Or, il n'en est rien; les chiffres obtenus nous conduisent à une estimation de 50 à 60 μg , soit une quantité 3 fois inférieure à celle indiquée par la vitesse de sécrétion de l'iode radio-actif (voir annexe).

Nous n'avons pas mesuré directement chez le Lapin la vitesse de sécrétion de l'iode stable. Toutefois, nous avons mesuré la quantité d'iode stable métabolisée à la périphérie: cette quantité est 3 à 4 fois inférieure à celle calculée à partir de la vitesse de sécrétion de l'iode radio-actif (voir tableau IV). Nous nous croyons donc autorisés à généraliser la notion d'hétérogénéité fonctionnelle de la thyroïde à toutes les espèces.

4^o ASPECTS QUANTITATIFS DE LA SÉCRÉTION THYROÏDIENNE CHEZ QUATRE ESPÈCES (HOMME, RAT, LAPIN, COBAYE).

Les considérations précédentes nous ayant permis de généraliser à toutes les espèces la correction à introduire dans le calcul de la sécrétion thyroïdienne à partir de la notion de l'hétérogénéité fonctionnelle, on peut procéder à une comparaison plus systématique de la sécrétion thyroïdienne entre ces espèces.

Les conditions physiologiques choisies pour établir ces comparaisons sont celles de l'animal soumis à un régime moyennement riche en iode: 0.15 à 0.3 μg par gramme d'alimentation. La fixation d'iode radio-actif dans ces conditions est de même ordre de grandeur pour toutes les espèces examinées.

Les animaux des trois petites espèces sont gardés depuis plusieurs semaines au même régime et à une température constante de $22^{\circ} \pm 1$.

(*) Pour les méthodes de calcul, voir annexe.

TABLEAU IV

Comparaison des aspects quantitatifs des quatre espèces : Homme, Rat, Lapin, Cobaye

ESPECE	POIDS CORPOREL MOYEN (kg)	POIDS THYROÏDE (g)	POIDS THYROÏDE (g/kg poids corporel)	¹²⁷ I THYROÏDIEN TOTAL (μg)	¹²⁷ I THYROÏDIEN (mg/g de thyroïde)	¹²⁷ I THYROÏDIEN (mg/kg de poids corporel)	P. 100 1241 FIXE dans les mêmes conditions physiologiques	T 1/2 ¹²⁴¹ THYROÏDIEN (jours)	IODE SÉCRÉTÉ p. 100 1241 × ¹²⁷ I thyroïdien (μg/l.)	IODE SÉCRÉTÉ CORRIGÉ DE L'ACTIVITÉ (μg/l.)	THYROÏDINE MÉTABOLISÉE à la périphérie (μg/l.)	IODE SÉCRÉTÉ (μg/l./kg de poids corporel)	PRODUCTION CALORIFIQUE par kilogramme et heure (calories)	CONCENTRATION PLASMATIQUE IODE PROTÉINIQUE (μg pour 100 cc)	IODE SÉCRÉTÉ (μg/g de tissu thyroïdien)
Homme.....	60	20	0,33	20.000	1	0,33	30	75	180	60	55	1	1	6	3
Rat.....	0,2	0,016	0,08	8	0,5	0,04	10	3	1,8	0,55	0,4	2,5	3,6 à 5	2	31
Cobaye.....	0,5	0,05	0,06	18	0,6	0,36	16	26	0,5	0,15	-	0,3	2,7 à 3,5	4	5
Lapin.....	3	0,180	0,06	110	0,6	0,36	18	10	8	2,5	2,2	0,85	1,6 à 2,3	2	14

Au tableau IV figurent les mesures suivantes pour les 4 espèces étudiées :

- le poids corporel moyen de l'espèce;
- le poids moyen des thyroïdes en valeur absolue et rapporté au kilogramme de poids corporel;
- la teneur en iode stable (127) de la thyroïde en valeur absolue, par gramme de tissu thyroïdien, et par kilogramme de poids corporel;
- le pourcentage d'iode radio-actif fixé et sa vitesse de sécrétion (période), mesurée dans les mêmes conditions physiologiques dans lesquelles ont été faites les mesures sur l'iode stable;
- la quantité pondérale d'iode sécrété calculée à partir de la vitesse de sécrétion de l'iode radio-actif (chiffre entaché de l'erreur inhérente à l'hypothèse de l'homogénéité) et la quantité sécrétée, compte tenu de l'hétérogénéité tissulaire. Cette dernière valeur est portée en quantité absolue (10^e colonne) et rapportée au gramme de tissu thyroïdien (15^e colonne) ou bien au kilogramme de poids corporel (12^e colonne);
- à la 11^e colonne sont portées les quantités de thyroxine métabolisée à la périphérie;
- à la 14^e colonne, les concentrations plasmatiques d'iode protéinique par litre de plasma;
- à la 13^e colonne, les productions calorifiques par kilogramme corporel et par heure, d'après LE BRETON et SCHAEFFER (18 à 20, 23, 33).

La comparaison des résultats figurant au tableau IV nous conduit aux constatations suivantes :

La concentration thyroïdienne d'iode varie peu dans les différentes espèces : 0,5 à 0,6 milligramme d'iode par gramme de tissu thyroïdien chez les petits animaux; 1 milligramme par gramme chez l'Homme.

Par contre, le poids thyroïdien rapporté au kilogramme de poids corporel, constant pour les trois espèces de laboratoire, est beaucoup plus élevé chez l'Homme: de sorte que, malgré une concentration en iode à peine double de celle des petits animaux, la thyroïde humaine totalise une quantité d'iode 8 à 10 fois plus élevée.

Les quantités d'hormones sécrétées, qu'elles soient rapportées à l'unité de poids du tissu thyroïdien ou bien au kilogramme de poids corporel, varient beaucoup d'une espèce à l'autre.

Si on compare les quantités d'hormones sécrétées par unité de poids corporel ou le taux plasmatique de l'hormone et le métabolisme de base d'après les données d'E. LE BRETON et SCHAEFFER, on constate qu'il n'y a aucune relation entre les deux séries de chiffres.

Cette relation existe, néanmoins, entre le niveau du métabolisme de base et les vitesses du métabolisme périphérique de l'hormone thyroïdienne (tableau n° III) qu'il s'agisse de la diffusion dans les organes ou des transformations chimiques suivies d'élimination fécale et urinaire. Les périodes caractérisant le métabolisme de l'hormone sont proportionnelles au logarithme du poids moyen de l'espèce, et inversement proportionnelles au métabolisme de base.

DISCUSSION

Nous avons décrit, dans un précédent mémoire (45) les expériences qui étayaient l'hypothèse d'hétérogénéité fonctionnelle de la glande thyroïde : à l'état physiologique moyen, l'iode radio-actif injecté au Rat « trace » la sécrétion du tiers environ de l'iode intrathyroïdien, ainsi qu'il ressort autant des activités spécifiques de l'iode sécrété par la glande normale et des mesures directes des vitesses de sécrétion sur la thyroïde bloquée au perchlorate de sodium, que des épreuves d'accumulation du traceur administré de façon continue.

Pour interpréter ces résultats, nous avons été amenés à nous référer à la notion classique de « parenchyme de luxe » (4, 6, 7), que nous concevons d'une manière dynamique : une grande fraction du parenchyme, qui contient les deux tiers ou plus de l'iode, renouvelle très lentement l'iode accumulé.

I. Dans ce deuxième mémoire, nous décrivons des expériences qui apportent une confirmation indirecte de l'hypothèse du parenchyme de luxe. Cette hypothèse suppose une inégalité fonctionnelle, non seulement entre les vésicules, mais aussi entre les cellules épithéliales, inégalité qui s'estompe dans les états de carence iodée à cause de l'intense stimulation thyroïdienne par la thyroïdostimuline hypophysaire. La carence iodée réaliserait ainsi une relative homogénéité fonctionnelle de la glande, malgré la persistance de l'hétérogénéité tissulaire.

Si, par contre, l'hétérogénéité fonctionnelle n'était que l'expression de l'hétérogénéité tissulaire, elle continuerait à se manifester dans les états de carence.

Les résultats des expériences chez le rat soumis à un régime qui contient 8 fois moins d'iode que le régime habituel cadrent bien avec l'homogénéité fonctionnelle et plaident en faveur de notre hypothèse du parenchyme de luxe. Pendant 8 jours après l'injection, le traceur est sécrété avec une vitesse inférieure à celle de l'iode stable : l'activité spécifique de l'iode plasmatique est inférieure à celle de l'iode thyroïdien et la vitesse de sécrétion, calculée à partir de la demi-vie thyroïdienne du traceur et l'hypothèse d'homogénéité, est égale à la vitesse d'entrée d'iode dans la glande.

Toutes ces mesures indiquent que la totalité de l'iode intrathyroïdien fait partie du « compartiment rapide » (Voir 1^{er} Mémoire), alors que, dans les groupes de rats soumis au régime moyen, ce compartiment contient la septième partie et le tiers de l'iode stable, respectivement pour les deux groupes. Le rapport des compartiments rapides se retrouve, par ailleurs, lorsqu'on considère les pourcentages d'iode radioactif fixés pour la thyroïde des rats des trois groupes : 10, 20 et 70 p. 100.

II. Alors que le passage du régime « moyen » au régime carencé est suivi d'une stimulation rapide de la glande, le passage à un régime plus riche (10 fois) que le régime moyen est suivi de modifications fonctionnelles d'une

grande complexité et qui nécessitent une étude approfondie. La saturation de la glande n'est pas immédiate, comme dans le cas où une quantité importante d'iodure est injectée, mais survient après une période de plusieurs semaines; elle est le terme d'une longue évolution suggérant l'intervention de mécanismes neurohypophysaires.

L'hétérogénéité fonctionnelle de la glande n'apparaît plus, durant cette période, ni dans le rapport des vitesses de sécrétion des deux isotopes, ni sur les autohistoradiogrammes où la totalité des vésicules présente un noircissement de même ordre. La localisation du traceur à la périphérie des vésicules pourrait s'expliquer par le début de la saturation.

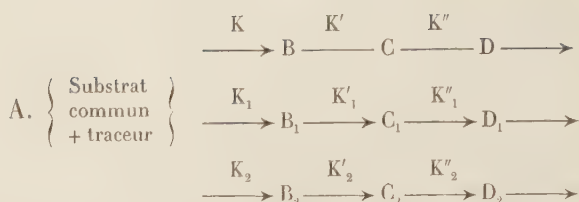
Les expériences sur les cas à la limite du physiologique montrent la nécessité d'une définition aussi rigoureuse que possible de l'aire du physiologique. Une extrapolation n'a de chances d'avoir une portée générale que si elle est formulée à partir de phénomènes inclus dans cette aire. Il va de soi que les cas à la limite du physiologique présentent un intérêt méthodologique particulier; il serait néanmoins hasardeux de ne pas les reconnaître comme tels et de généraliser à partir d'eux plutôt qu'à partir des cas moyens.

III. Parmi les considérations qui nous ont conduit à l'hypothèse d'hétérogénéité fonctionnelle, se trouve la constatation d'un écart significatif entre la quantité d'hormone métabolisée à la périphérie et celle sécrétée par la thyroïde, lorsqu'on calcule cette dernière sur la base de l'homogénéité fonctionnelle (Voir 1^{er} mémoire, 45).

Ayant déterminé la correction à apporter au calcul de la quantité sécrétée découlant de l'hétérogénéité fonctionnelle, nous avons procédé à une comparaison des quantités d'hormone métabolisée et des quantités sécrétées ainsi calculées. Cette fois-ci, les deux quantités sont d'un même ordre de grandeur, ce qui cadre bien avec la notion d'équilibre.

Cette comparaison nous a permis, par ailleurs, d'étendre la notion d'hétérogénéité fonctionnelle aux espèces pour lesquelles nous n'avions pas mesuré séparément les vitesses de sécrétion des deux isotopes (Homme, Lapin).

IV. Dans les expériences qui ont servi au calcul des quantités d'hormone métabolisée, nous retrouvons la même notion d'hétérogénéité fonctionnelle à une autre échelle, celle des organes. L'analogie est parfaite entre le métabolisme thyroïdien de l'iode inorganique et le métabolisme périphérique d'une substance organique marquée. Elle mérite d'être signalée pour son intérêt méthodologique. Dans les deux cas, il s'agit d'un traceur introduit dans une série de chaînes de réactions parallèles portant sur le même substrat, mais dont les vitesses varient dans le même sens d'une chaîne à l'autre; le traceur est alors métabolisé préférentiellement par les chaînes les plus rapides. En effet, à partir de la deuxième réaction de la chaîne, ce ne sont plus seulement les constantes de vitesses qui varient d'une chaîne à l'autre, mais aussi les concentrations du traceur, lesquelles sont plus élevées dans les chaînes les plus rapides, même si les concentrations de l'isotope stable sont égales dans les chaînons correspondants.



Si K , K' , K'' , etc., sont plus grands que K_1 , K'_1 , K''_1 , etc., les activités spécifiques dans la première chaîne sont plus élevées que dans la deuxième et cette différence s'accroît de A à D .

V. La comparaison des aspects quantitatifs du métabolisme de l'iode entre les quatre espèces étudiées, Homme, Rat, Lapin, Cobaye, nous conduit à quelques constatations intéressantes :

— la concentration d'iode thyroïdien, le taux d'hormone du plasma (*) et des organes sont d'un même ordre de grandeur pour les trois petites espèces; de même, le poids thyroïdien rapporté au kilogramme de poids corporel :

— chez l'homme, ces valeurs sont supérieures : la concentration en iode du tissu thyroïdien, 2 fois; le taux d'hormone du plasma et des organes, 3 fois; le poids thyroïdien, 4 à 5 fois;

— malgré les similitudes dans la concentration en iode, les quantités d'hormone sécrétée varient beaucoup d'une espèce à l'autre, même lorsqu'il s'agit des trois petites espèces : de 1 à 9 entre le cobaye et le rat lorsque la sécrétion est rapportée au kilogramme de poids corporel, de 1 à 7 lorsqu'elle est rapportée au gramme de tissu thyroïdien;

— notées selon un ordre croissant, ces valeurs s'inscrivent sur une courbe parallèle à celles des activités thyroïdiques hypophysaires mesurées par ADAMS (1). Elles ne présentent, par contre, aucun parallélisme avec les dimensions des vésicules thyroïdiennes.

Nous retrouvons ici, dans la comparaison entre espèces, la prédominance du facteur hypophysaire sur le facteur morphologique que nous avons constatée déjà lors de la comparaison, dans la même espèce, de rats soumis à des régimes différents. Là, c'était le degré d'hétérogénéité fonctionnelle qui dépendait davantage de la stimulation hypophysaire que de l'hétérogénéité morphologique. Ici, ce sont les vitesses de sécrétion (quantité sécrétée en $\mu\text{g/g}$ de tissu thyroïdien) qui varient avec la stimulation hypophysaire sur des thyroïdes de morphologie identique (Rat, Cobaye, Lapin).

Inversement, les vitesses de sécrétion par gramme de tissu thyroïdien sont de même ordre de grandeur entre le Cobaye et l'Homme, espèces ayant des activités thyroïdiques très proches, tandis que leurs dimensions vésiculaires varient de 1 à 6.

(*) Rappelons que le taux plasmatique de l'hormone dépend, d'une part, du taux de sécrétion thyroïdienne et, d'autre part, de la vitesse du métabolisme périphérique.

VI. L'absence de corrélation entre la sécrétion thyroïdienne ou le taux plasmatique de l'hormone, d'une part, et le métabolisme de base, de l'autre, n'a rien de surprenant lorsqu'il s'agit de comparaison entre espèces : depuis les travaux de E. LE BRETON, E. LE BRETON et SCHAEFFER, on sait, en effet, que le métabolisme de base est redevable à la sécrétion thyroïdienne pour une fraction constante (30 p. 100) quel que soit le niveau métabolique de l'espèce. La loi dite *des surfaces*, selon laquelle le métabolisme de base est proportionnel à la puissance $2/3$ du poids, loin d'être l'expression d'une relation de causalité entre thermolyse et thermogénèse, est une loi biométrique exprimant les différences physico-chimiques des protoplasmes en fonction du volume de l'espèce (17, 21, 22, 33).

Par contre, la corrélation est satisfaisante entre le métabolisme de base et la vitesse du métabolisme périphérique de la thyroxine.

Cette corrélation n'exprime pas nécessairement un lien de causalité, mais peut refléter une covariation due aux mêmes phénomènes physico-chimiques.

Il serait intéressant de rechercher si la corrélation existe ou non pour la sécrétion des autres glandes endocrines et le métabolisme de base. Ces recherches contribueraient à établir le rôle de ces organes dans l'économie générale de l'organisme.

Pour ce qui est de la thyroïde en particulier, il faudra comparer, à l'échelle zoologique, le niveau de sécrétion de la glande, *compte tenu de l'intensité métabolique de l'espèce*, avec les phénomènes d'adaptabilité à des conditions physiologiques variables, climatiques ou autres; ou bien, pour des espèces voisines ou des races à l'intérieur d'une espèce, avec le développement préférentiel de certains organes ou de certaines fonctions et, en particulier, les phénomènes psychiques et intellectuels.

Une partie des expériences décrites dans ces deux mémoires ont été réalisées au Laboratoire des Isotopes (Institut Gustave-Roussy, Villejuif), dirigé par le Dr TUBIANA, que nous tenons à remercier très chaleureusement.

ANNEXE

Calcul de la quantité d'iode métabolisé au niveau de la thyroïde et de la quantité d'hormone métabolisée au niveau des tissus

Au schéma de la fig. 7 figurent les trois compartiments d'iode dans l'organisme :

S (I)- Iodure total (sang et liquides interstitiels);

Th (I) Iode total intrathyroïdien;

S' (I) Iode protéinique en équilibre rapide (sang, liquides interstitiels et cellules des organes métaboliquement actifs).

De ces trois compartiments, les deux : Th (I) et S' (I) sont hétérogènes. Nous avons pu obvier à l'hétérogénéité de S' (I) en utilisant dans les calculs les données se rapportant à la fraction d'iode protéinique en équilibre rapide.

L'hétérogénéité de Th (I) fait que la vitesse de sortie bc'_1 ne peut être extrapolée à partir de la vitesse de sortie de l'iode radio-actif. Cette valeur n'intervient dans aucun de nos calculs.

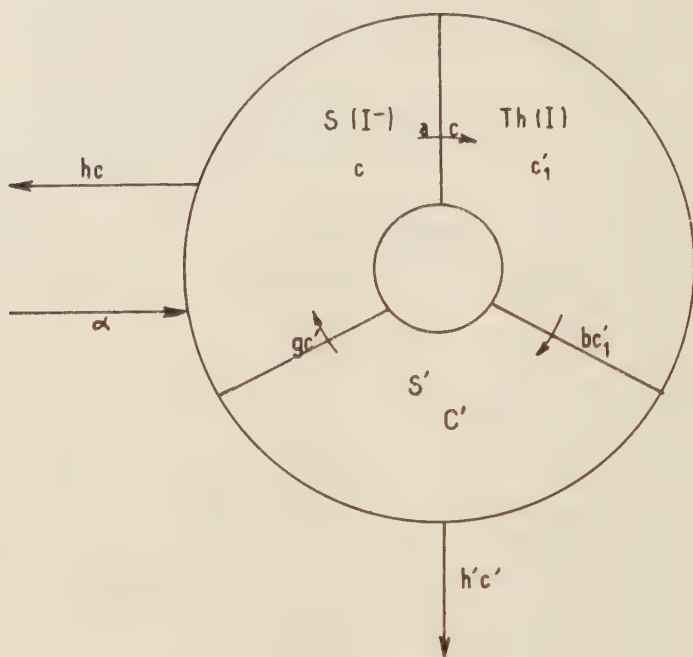


FIG. 7

Le cycle de l'iode

$\alpha = A$ = l'iode alimentaire, est connu avec une précision suffisante (dosages).

a = constante d'entrée dans la thyroïde et

h = constante d'élimination rénale de l'iodure, sont données avec une précision suffisante par les expériences utilisant l'iode radio-actif; de même

h' = constante d'élimination fécale de thyroxine et

g = constante de déshalogénation dans les organes en équilibre rapide.

Les concentrations :

c = iodure du sang et des liquides interstitiels,

c'_1 = iode intrathyroïdien,

c' = iode protéinique plasmatique

n'interviennent pas dans le calcul de la quantité B.

B = quantité de thyroxine sécrétée quotidiennement = quantité de thyroxine métabolisée au niveau des tissus = quantité d'iodure fixée par la thyroïde.

Dans la dernière partie de cette annexe, nous calculons, chez l'homme :

Th(I) = iode total intra-thyroïdien, à partir des valeurs citées et de
 b = constante de sécrétion de l'iode radio-actif, dont nos expériences ont
 montré qu'elle ne peut être utilisée dans les calculs portant sur l'iode stable.

En effet, l'iode intrathyroïdien ainsi calculé est de 6.5 milligrammes.
 soit 3 fois inférieur à la valeur mesurée (dosages).

Max = maximum de fixation thyroïdienne d'iode radio-actif.

$$\begin{aligned} A + gc' &= (a + h) c \\ B = ac &= bc' \quad A = (g + h') c' \\ A &= hc + h' c' \\ c' &= \frac{a}{g + h} c \\ A &= h \frac{ah'}{g + h'} c \\ c &= \frac{A}{h + \frac{ah'}{g + h'}} \end{aligned} \quad \begin{aligned} B &= \frac{aA}{h + \frac{ah'}{g + h'}} \\ B &= \frac{A}{\frac{h}{a} + \frac{h'}{g + h'}} \end{aligned}$$

ESPÈCE	$\frac{h'}{g + h'}$	A	Max $\frac{a}{a + h}$	$\frac{a + h}{a}$	$\frac{h}{a}$	B
Homme.	$\frac{1}{3}$	150 μ g	0,30	3	2	65 μ g
Lapin.	$\frac{9}{10}$	10 μ g	0,20	5	4	2 μ g
Rat.	$\frac{2}{3}$	4 μ g	0,10	10	9	0,4 μ g

$$B = \frac{150}{2 + \frac{1}{3}} = 65 \mu\text{g.} \quad B = \frac{10}{4 + \frac{9}{10}} = 2 \mu\text{g.} \quad B = \frac{4}{9 + \frac{2}{0,7}} = 0,4 \mu\text{g.}$$

$$B = \frac{S_c}{\frac{S}{a}} = \frac{Tc'_1}{\frac{T}{b}} = \frac{S'c'}{\frac{S'}{g + h'}} \quad c' = 60 \mu\text{g/l (homme)} \quad S'c' = 720 \mu\text{g (homme).}$$

$$Sc = 65 \times 4 = 260 \mu\text{g (homme)} \quad c = \frac{260}{30} = 9 \mu\text{g/l.}$$

$T_c = B \times \frac{T}{b} = 65 \times 100 = 6,500 \text{ } \mu\text{g} = 6,5 \text{ mg}$	$\frac{S'}{g + h'} = \frac{720}{65} = 15 \text{ jours.}$
--	--

CONCLUSION

Dans des travaux antérieurs, l'auteur a décrit des expériences qui étayent l'hypothèse d'hétérogénéité fonctionnelle de la glande thyroïde. Il avait relié ce phénomène à la notion de « parenchyme de luxe » conçue d'une façon dynamique, comme une inégalité fonctionnelle des diverses fractions de la glande.

Dans ce mémoire, sont décrites des expériences qui confirment indirectement l'hypothèse d'inégalité fonctionnelle des cellules :

1. Chez les animaux soumis à une carence iodée, l'hypersécrétion de thyroestimuline hypophysaire atténue l'inégalité fonctionnelle, laissant persister l'hétérogénéité tissulaire. Chez ces animaux, les résultats des expériences utilisant l'iode radio-actif cadrent bien avec l'hypothèse d'homogénéité fonctionnelle;

2. De même, l'hétérogénéité fonctionnelle s'estompe chez l'animal soumis à un régime très riche en iode pendant la période qui précède la saturation et pendant laquelle on constate une intense activité glandulaire;

3. Les mesures des quantités d'iode hormonal métabolisé à la périphérie, chez l'Homme, le Rat, le Lapin et le Cobaye, aboutissent à des valeurs de même ordre que celles calculées pour l'iode sécrété, compte tenu de l'hétérogénéité fonctionnelle. Elles confirment ainsi, indirectement, cette hypothèse. Elles permettent, par ailleurs, d'étendre la notion d'hétérogénéité fonctionnelle à toutes les espèces examinées;

4° La comparaison systématique des données quantitatives du métabolisme de l'iode entre les espèces animales étudiées permet de dégager quelques lois méthodologiques sur l'utilisation des diverses espèces pour l'expérimentation.

De même, l'auteur discute certaines considérations méthodologiques concernant l'utilisation des isotopes dans les milieux biologiques.

Il donne, en annexe, un modèle de calcul du cycle de l'iode dans l'organisme, modèle qui tient compte de la complexité des phénomènes biologiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. ADAMS A. E., *Quart. Rev. Biol.*, 1946, **21**, 1.
2. ARON M., *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **102**, 682.
3. ARON M., *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **103**, 145.
4. BENOIT J., *C. R. Soc. Biol.*, 1927, **57**, 790.
5. BRIGGS F. N., TAUROG A. et CHAIKOFF I. L., *Endocrinol.*, 1953, **52**, 559.
6. COURRIER R., *C. R. Soc. Biol.*, 1924, **91**, 1277.
7. COURRIER R., *Rev. Fr. Endocrinol.*, 1928, **1**, 10.
8. DEMPSEY E. W. et SINGER M., *Endocrinol.*, 1946, **38**, 270.
9. GILBERT-DREYFUS, AMBROSINO G. et TRIANTAPHYLIDIS E., *Sem. Hôp.*, 1952, **95**.
10. GROSS J. et LEBLOND C. P., *J.B.C.*, 1947, **171**, 309.
11. GROSS J. et LEBLOND C. P., *J.B.C.*, 1950, **184**, 489.
12. HARRINGTON C. H. et THIBAUT O., *C. R. Soc. Biol.*, 1953, **147**, 78.
13. JOLIOT F., COURRIER R., HOREAU A. et SUE P., *C. R. Soc. Biol.*, 1944, **138**, 325.
14. JOLIOT F., COURRIER R., HOREAU A. et SUE P., *C. R. Acad. Sc.*, 1944, **218**, 769.
15. LACHAZE A. et THIBAUT O., *C. R. Soc. Biol.*, 1951, **145**, 799.
16. LEBLOND C. P. et CAMBRON, *J. Anat. Rec.*, 1952, **112**, 455.
17. LE BRETON E., *Ann. Physiol. et Physico-Chim. Biol.*, 1926, **2**, 606.
18. LE BRETON E., *Ann. Soc. Roy. Sc. Med. et Nat. Brux.*, 1931, **9-10**, 45.
19. LE BRETON E., *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, 397.
20. LE BRETON E., *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, 399.
21. LE BRETON E. et KAYSER C., *C. R. Acad. Sc.*, **183**, 397.
22. LE BRETON E., NICLOUX M. et SCHAEFFER G., *C. R. Acad. Sc.*, 1925, **200**, 1133.
23. LE BRETON E. et SCHAEFFER G., *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, 445 et 1935, **118**, 448.
24. NADLER N. J., LEBLOND C. P. et BOGOROCH R., *Endocrinol.*, 1954, **54**, 154.
25. NADLER N. J. et LEBLOND C. P., *Brookl. Sympos. Biol.*, 1955, **7**, 41.
26. PONSE K., *Ann. Endocrinol.*, 1951, **12**, 266.
27. ROCHE J., MICHEL R. et TATA J., *Biochim. Biophys. Acta*, 1953, **11**, 543.
28. ROCHE J., MICHEL R. et TATA J., *C. R. Soc. Biol.*, 1954, **148**, 642.
29. ROCHE J., MICHEL O., MICHEL R. et TATA J., *Biochim. Biophys. Acta*, 1954, **13**, 471.
30. ROCHE J., MICHEL R. et TATA J., *C. R. Soc. Biol.*, 1954, **148**, 1036.
31. ROCHE J., MICHEL R. et TATA J., *Biochim. Biophys. Acta*, 1954, **15**, 500.
32. SCHAEFFER G., LE BRETON E., et KAYSER C., *C. R. Acad. Sc.*, 1925, **181**, 255.
33. SCHAEFFER G. et LE BRETON E., *Actual. Scient. et Industr.*, 1938, 641-642.
34. TAUROG A., BRIGGS F. N. et CHAIKOFF I. L., *J. Biol. Chem.*, 1951, **191**, 29.
35. TAUROG A., BRIGGS F. N. et CHAIKOFF I. L., *J. Biol. Chem.*, 1952, **194**, 655.
36. TAUROG A., BRIGGS F. N. et CHAIKOFF I. L., *J. Biol. Chem.*, 1954, **197**, 29.
37. THIBAUT O., *Rev. Canad. Biol.*, 1949, **8**, 3.
38. THIBAUT O., *Ann. Endocrinol.*, 1951, **12**, 674.
39. TRIANTAPHYLIDIS E. et AMBROSINO G., *J. Physiol.*, 1955, **47**, 375.
40. TRIANTAPHYLIDIS E., AMBROSINO G., TUBIANA M. et CUKIER R., *Ann. Endocrinol.*, 1955, **16**, 733.
41. TRIANTAPHYLIDIS E., AMBROSINO G., TUBIANA M. et CUKIER R., *J. Physiol.*, 1956, **48** 726.
42. TRIANTAPHYLIDIS E., *XX^e Congrès Intern. Physiol.*, 1956, 895.
43. TRIANTAPHYLIDIS E., *Sem. Hôp. Biol. et Pathol.*, 1957, **4**, 1145-1165.
44. TRIANTAPHYLIDIS E., *C. R. Acad. Sc.*, 1957, **244**, 515.
45. TRIANTAPHYLIDIS E., *Arch. Sc. Physiol.*, 1958, **12**, 191.
46. VELICK S. F., *Biochim. Biophys. Acta*, 1956, **20**, 226.

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

L'ACTION DE LA THYROXINE SUR LES PHOSPHORYLATIONS OXYDATIVES

Vu et approuvé :

Paris, le 18 mai 1958

Le Doyen de la Faculté des Sciences

J. PÉRÈS

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

JEAN SARRAILH

